

**Zur Synthese der p-Chinole des
Tyrosinstoffwechsels**

Rudi Lattrell

1961



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555620_0030

Zur Synthese der p-Chinole
des Tyrosinstoffwechsels.

Eine Untersuchung über die Darstellung und Reaktionsweisen von p-Chinolen.

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Rudi Lattrell
aus Kaiserslautern

1961



Referent: Prof. Dr. A. Butenandt

Tag der mündlichen Prüfung: 13. 12. 1961

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom
September 1959 bis Juni 1961 am Max - Planck -
Institut für Biochemie in München unter Leitung
von Herrn Professor Dr. A. Butenandt ausgeführt.

Herrn Professor Dr. A. Butenandt danke ich
herzlich für die vielseitige Förderung dieser
Arbeit.

Herrn Dr. E. Hecker bin ich für wertvolle Rat-
schläge und seine stetige Hilfsbereitschaft
zu besonderem Dank verpflichtet.

Inhaltsverzeichnis

<u>Einleitung und Problemstellung</u>	Seite 5
---------------------------------------	---------

Bearbeitung

<u>I. Darstellung von p-chinoliden Verbindungen</u>	9
---	---

1. Oxydation von p-Alkylphenolen mittels Schwermetallacetaten	11
a. Modellversuche an Tetralol-(6)	13
b. Oxydationsversuche an anderen Phenolen	18
c. Präparative Darstellung p-chinolider Substanzen	20
2. Darstellung von p-Chinolen durch Reformatsky-Synthese	24
a. Darstellung von p-Chinolen mit Essigsäureseitenkette	24
b. Chinole mit Brenztraubensäureseitenkette	26

<u>II. Reaktionen der dargestellten p-chinoliden Verbindungen</u>	28
---	----

1. Reaktionen, die unter Erhalt des chinoliden Systems verlaufen	28
a. Reaktionen an der tertiären Hydroxylgruppe	28
b. Reaktionen in der Seitenkette	31
c. Versuche zur Kettenverlängerung durch Esterkondensation	33
2. Reaktionen, die unter Aromatisierung verlaufen	34
a. Aromatisierung unter Eliminierung eines Substituenten	34
b. Aromatisierung unter Umlagerung	36

Diskussion der Ergebnisse

<u>I. Zum Mechanismus der Oxydation von p-Alkylphenolen mit Schwermetallacetaten</u>	38
--	----

1. Formulierung eines radikalischen Mechanismus der Phenoloxydation	39
---	----

2. Formulierung eines ionischen Mechanismus der Phenoloxydation	42
a. Lösungsmiteileinfluß	42
b. Substituenteneinfluß	44
c. Einfluß von Katalysatoren	45
II. <u>Synthese von Chinolen aus Benzochinon und metallorganischen Verbindungen</u>	48
III. <u>Reaktionen p-chinolider Verbindungen</u>	49
1. Esterbildung, Esterspaltung und Aromatisierung unter Eliminierung	49
2. Aromatisierung unter Umlagerung	50
<u>Beschreibung der Versuche</u>	53
I. <u>Darstellung von p-chinoliden Verbindungen</u>	
1. Oxydation von p-Alkylphenolen mittels Schwermetallacetaten	55
a. Bestimmung der p-chinoliden Substanz über Azoverbindungen	55
b. Präparative Darstellung p-chinolider Substanzen	67
2. Darstellung von p-Chinolen durch Reformatzky-synthese	76
II. <u>Reaktionen der dargestellten p-chinoliden Verbindungen</u>	
1. Reaktionen, die unter Erhalt des chinoliden Systems verlaufen	82
2. Reaktionen, die unter Aromatisierung verlaufen	89
<u>Zusammenfassung</u>	92
<u>Formelübersicht</u>	94
<u>Literaturverzeichnis</u>	97

Einleitung und Problemstellung.

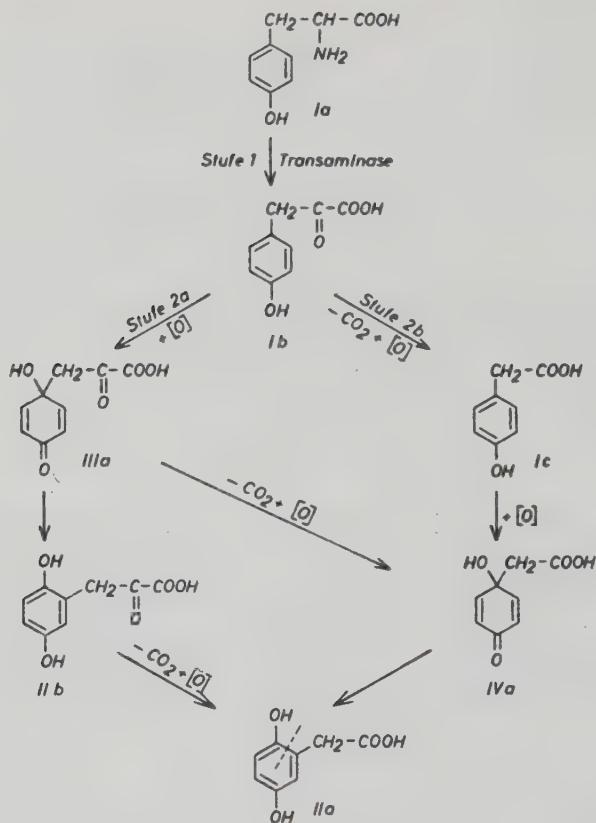
Die p-Chinole wurden von Eugen Bamberger als Zwischenprodukte der Umlagerung von p-alkylierten Arylhydroxylaminen zu Resorcin- und Hydrochinonabkömmlingen entdeckt¹⁾. Die Eigenschaften dieser gegen saure und alkalische Einflüsse sehr empfindlichen Substanzklasse wurden in den Jahren 1900 - 1912 in den Arbeitskreisen von E. Bamberger²⁾ und K. Auwers³⁾ sowie in neuerer Zeit von B. Witkop in USA⁴⁾ und F. Wessely in Wien⁵⁾ ausführlich untersucht. Bald nach den ersten grundlegenden chemischen Untersuchungen wurden p-chinolide Verbindungen auch in der Biochemie als Glieder von Stoffwechselsequenzen postuliert, die unter Umlagerung und Aromatisierung eines Metaboliten verlaufen. Das am besten bekannte Beispiel ist der Abbau des Tyrosins (Ia) zu Homogentisinsäure (IIa) (Schema 1), die bei Alkaptonurikern im Harn auftritt⁶⁾.

L-Tyrosin wird durch Enzymsysteme abgebaut, die im löslichen Anteil von Leberhomogenat enthalten sind. In einem ersten Reaktionsschritt entstehen aus Tyrosin in Gegenwart von α -Ketoglutarinsäure durch Transaminierung p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure (Ib) und Glutaminsäure. Die bei der Reaktion beteiligte Transaminase benötigt Pyridoxalphosphat als Coenzym⁷⁾. Die p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure wird sodann von einem zweiten spezifischen Fermentsystem, der p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure-Oxydase, unter Umlagerung zu Homogentisinsäure oxydiert. Bei dieser Reaktionsfolge wird 1 Mol Sauerstoff verbraucht und 1 Mol Kohlendioxyd abgespalten^{8,9)}. Die Homogentisinsäure wird schließlich von einem weiteren Fermentsystem, das bei Alkaptonurikern blockiert ist, zu Fumarylacetessigsäure bzw. diese zu Fumarsäure und Acetessigsäure abgebaut⁸⁾. Insgesamt entstehen aus einem Molekül L-Tyrosin unter Verbrauch von 4 Sauerstoffatomen, je ein Molekül Kohlendioxyd, Fumarat und Acetoacetat^{7,8,10,11)}.

Während heute der Mechanismus der Bildung von p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure aus Tyrosin sowie die Umwandlung der Homogentisinsäure in Fumarsäure und Acetessigsäure geklärt sind, ist trotz vieler Untersuchungen nicht bekannt, über welche Zwischenstufen Homogentisinsäure aus p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure gebildet wird⁴⁾.

Bereits 1901 hatte E. Mayer¹²⁾ auf die Analogie zwischen der Umlagerung von p-Tolyhydroxylamin zu Tolhydrochinon und von Tyrosin zu Homogentisinsäure hingewiesen. 1908 diskutierte

Schema 1. Der Abbau des Tyrosins in der Leber



Friedmann¹³⁾ als erster, daß chinolanaloge Verbindungen auch als Zwischenglieder beim Übergang von Tyrosin zu Homogentisinsäure anzunehmen sind. O. Neubauer stellte dann 1909 auf Grund von Untersuchungen bei Alkaptonurikern das nach ihm benannte Abbauschema auf (Schema 1, Stufe 2a)¹⁴⁾. p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure, das Desaminierungsprodukt des Tyrosins, sollte danach zu dem Chinol IIIa mit Brenztraubensäureseitenkette oxydiert und dieses zu 2,5-Dihydroxyphenylbrenz-

traubensäure (IIb) umgelagert werden, aus der dann durch Decarboxylierung Homogentisinsäure entstehen könnte. Nach E. Friedmann¹³⁾ und Dakin¹⁵⁾ soll die Decarboxylierung bereits auf der Stufe der p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure stattfinden (Schema 1, Stufe 2b). Die dabei entstehende p-Hydroxyphenylessigsäure (Ic) könnte nach diesen Autoren über das Chinol IVa zu Homogentisinsäure umgelagert werden.

Da sich Chinole durch Oxydation nur aus freien Phenolen bilden können, ist nach O. Neubauer¹⁴⁾ das Vorhandensein einer Hydroxylgruppe in der p-Stellung, wie sie sich im Tyrosin, der p-Hydroxyphenylessigsäure bzw. der p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure findet, eine wesentliche Voraussetzung für die Umwandlung in Homogentisinsäure. Dakin glaubte deshalb, Neubauers Hypothese der intermediär auftretenden Chinole widerlegt zu haben, als er zeigte, daß auch p-Methylphenylalanin oder p-Methoxyphenylalanin genau wie Tyrosin in der Leber die Bildung von Acetoacetat bewirken^{16,17)}. Erst 1957 wurden diese Befunde richtig interpretiert. Crandall und Mitarbeiter¹⁸⁾ bestätigten zwar die Dakin'schen Versuche, sie bewiesen aber, daß die Bildung von Acetoacetat auf der bekannten ketogenen Wirkung der bei der Desaminierung der Phenylalaninderivate freiwerdenden Ammoniumionen beruht.

Obwohl also die intermediäre Bildung der Chinol-Säuren IIIa und IVa seit langem angenommen wird, ist sowohl ihre Darstellung als auch ihr Nachweis als Zwischenstufen des Tyrosinabbaus bisher nicht gelungen^{4,13,14,15)}.

In ganz anderem Zusammenhang konnten E. Hecker und Mitarbeiter das Auftreten von p-Chinolen als Stoffwechselprodukte von p-Alkylphenolen erstmalig nachweisen. Bei Modelluntersuchungen über den Abbau und die Proteinbindung phenolischer Steroide wurde gezeigt, daß sich bei Inkubation der Mikrosoomenfraktion aus Rattenleber mit Tetralol-(6)-[4-¹⁴C] (V) in Gegenwart von TPNH und Sauerstoff das Tetralin-p-chinol (VIa) bildet¹⁹⁾. In ähnlichen Versuchen konnte 17 β -Hydroxy-östrap-chinol-(10 β) (VIIa) als Stoffwechselprodukt des Östradiols-[16-¹⁴C] (IXa) nachgewiesen werden²⁰⁾.

- Da die reaktionsfreudigen p-Chinole im biochemischen Ansatz nur in geringer Konzentration erwartet werden können, ist es notwendig, sie zu synthetisieren und als Trägersubstanzen für den Nachweis der aus radioaktiven Vorstufen ge-

bildeten p-Chinole zu benutzen.

Es ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, die beim Tyrosinabbau zu erwartenden Chinol-Säuren IIIa und IVa oder Derivate davon darzustellen, die als Trägermaterial zum Nachweis der Chinole im Stoffwechselexperiment geeignet sind. Da die Verwendung der synthetisierten p-Chinole als Trägersubstanzen die Kenntnis ihrer chemischen Eigenschaften voraussetzt, soll auch das chemische Reaktionsvermögen der dargestellten Chinole untersucht werden. Eine Übersicht über Reaktionsweisen von p-Chinolen ist in der Diplomarbeit gegeben worden²¹⁾.

B e a r b e i t u n g.

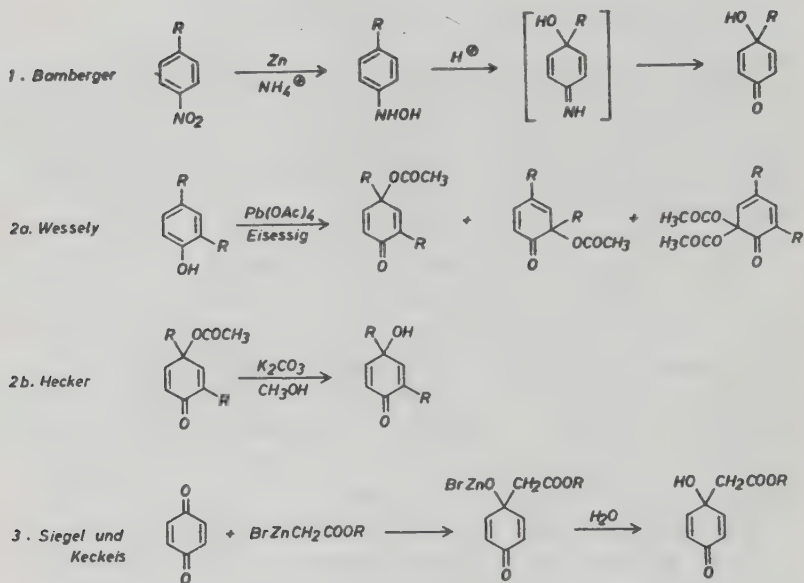
I. Darstellung von p-chinoliden Verbindungen.

Eugen Bamberger stellte p-Chinole durch Umlagerung von p-alkylierten Arylhydroxylaminen in warmer verdünnter Schwefelsäure dar¹⁾ (Schema 2, Reaktion 1). Dies war lange Zeit der einzige brauchbare Weg, auf dem p-Chinole in präparativem Maßstab erhalten werden konnten.

Eine allgemein anwendbare Darstellungsart für Chinolacetate wurde 1951 von Wessely und Mitarbeitern entdeckt. Sie zeigten in einer Reihe von Arbeiten⁵⁾, daß bei der Oxydation von Alkylphenolen mit Bleitetraacetat in Eisessig je nach dem Grad der Substitution am Benzolkern o-, p-Chinolacetate sowie o-Chinondiacetate in wechselnden Ausbeuten entstehen (Schema 2, Reaktion 2a). Witkop erhielt auf diesem Weg ein unreines Derivat der Chinol-Säure IVa, das 4-Acetoxy-4-carbomethoxy- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) (IVe) in einer Ausbeute von 2%^{4a)}. Der Weg zu den biochemisch interessanten freien p-Chinolen war offen, nachdem E.Hecker gefunden hatte, daß diese aus ihren Acetaten in guten Ausbeuten durch Umesterung in Methanol unter der Einwirkung katalytischer Mengen Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur entstehen²²⁾ (Schema 2, Reaktion 2b). Die Einwirkung derart milder Bedingungen ist bei Reaktionen, die unter Erhalt des chinoliden Systems verlaufen sollen, unumgänglich, da die Chinole wegen ihrer großen Aromatisierungstendenz sehr säure- und alkaliempfindlich sind. Es ist zu erwarten, daß sich diese Empfindlichkeit bei der Spaltung von Chinolester-Säureestern vom Typus IVe zu der Chinol-Säure IVa erschwerend auswirkt.

Ein dritter Weg, der zu einer speziellen Klasse von p-Chinolen führt, wurde ebenfalls von Mitarbeitern Wesselys gefunden. Siegel und Keckeis stellten durch eine variierte Reformatzky-Reaktion aus p-Benzochinon und Bromessigsäure-Äthylester den Äthylester der, Chinol-Säure IVa, 4-Hydroxy-4-

Schema 2. Präparativ brauchbare Methoden zur Darstellung von p-Chinolen.



carbäthoxymethyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) (IVc), her²³⁾ (Schema 2, Reaktion 3).

Andere Verfahren, wie die Hydrolyse der zyklischen Nitroketone nach Auwers³⁾, die Oxydation von p-Alkylphenolen mit Sulfomonopersäuren²⁴⁾, sowie die Anlagerung von Grignard-Verbindungen an p-Benzochinon²⁵⁾, beide Verfahren von Bamberger, haben keine präparative Bedeutung erlangt. In neuerer Zeit wurden p-Chinole auch als Nebenprodukte der Anlagerung von Phenyllithium an p-Benzochinon (Crawford 1949²⁶⁾), sowie Chinolacetate bei der Oxydation von p-Alkylphenolen mit Acylperoxyden (Wessely 1953^{27a)}), Jodosoacetaten (Siegel 1955^{27b)}) oder Perjodat (Adler 1959²⁸⁾) erhalten. Zur präparativen Darstellung von p-Chinolen sind diese Bildungsweisen ohne Bedeutung.

In der vorliegenden Arbeit sollen die Anwendbarkeit der präparativ brauchbaren Methoden zur Darstellung der im Tyro-

sinabbau interessierenden Chinol-Säuren IIIa und IVa überprüft und gegebenenfalls in geeigneter Weise ausgebaut werden.

Das klassische Bamberger'sche Verfahren versprach wenig Aussicht auf Erfolg. Zwar lässt sich Tetralin-p-chinol (VIa), das als Modells substanz für die Reihe der Östra-p-chinole (z.B.VIII) von Bedeutung ist, nach einem modifizierten Verfahren in kurzer Zeit in größeren Mengen darstellen²¹⁾, jedoch ist die Übertragung der Bamberger'schen Methode auf die Darstellung der empfindlicheren p-Chinole aus der Tyrosinreihe bereits von mehreren Autoren ohne Erfolg versucht worden^{13,14,15)}. Der Hauptaugenmerk wird deshalb auf die Untersuchung der beiden anderen Verfahren gelegt. An Hand von Modelluntersuchungen zur Oxydation von p-Alkylphenolen mit Bleitetraacetat und anderen bisher nicht angewendeten Schwermetallacetaten sollen zunächst die zur Bildung p-chinolider Verbindungen günstigsten Bedingungen herausgearbeitet und diese dann auf phenolische Vorstufen übertragen werden, die sich zu Derivaten der Chinol-Säuren IIIa und IVa oxydieren lassen. Dann sind Methoden zu suchen, die es gestatten, die erhaltenen Derivate in die Chinole selbst umzuwandeln.

Schließlich wird der Anwendungsbereich der variierten Reformatzky-Synthese auf seine Brauchbarkeit zur Darstellung von Derivaten der Chinol-Säuren IIIa und IVa geprüft, die sich zur Freisetzung der entsprechenden p-Chinole eignen.

1. Oxydation von p-Alkylphenolen mittels Schwermetallacetaten.

Zur Oxydation von p-Alkylphenolen auf die Chinolstufe sind zwei Äquivalente aktives Acetoxyl notwendig. Dieser theoretische Verbrauch wird bei Oxydationen mit Bleitetraacetat je nach Grad der Substitution am Benzolkern wegen Nebenreaktionen in allen Fällen überschritten und kann bei der Oxydation von Monoalkylphenolen bis zu 5 Äquivalente Acetoxyl betragen⁵⁾. 3,4-dialkylierte Phenole verbrauchen

nach Wessely und Mitarbeitern 4 Äquivalente aktives Acetoxyl⁵⁾. Dies ist auch für Tetralol-(6) bestätigt worden,²²⁾ das im folgenden als Modellverbindung herangezogen wird.

Systematische Untersuchungen über die Ausbeute einer Umsetzung in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen haben eine schnelle und quantitative Bestimmungsmethode der Reaktionsprodukte zur Voraussetzung. Für die quantitative Bestimmung p-chinolider Substanz ist deren Reaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in saurem Milieu vorzüglich geeignet^{21,22)}. Derivate des Tetralin-p-chinols, des 17 β -Acetoxy-östra-p-chinol-(10 β)²⁹⁾ (VIIIf) und des Toluchinols (XIII)³⁰⁾ reagieren damit quantitativ zu den entsprechenden Azoverbindungen (XIV,XV), die sich gravimetrisch oder spektrophotometrisch bestimmen lassen.

E.Hecker versuchte bereits, die um 20% liegenden Ausbeuten an p-chinolider Substanz bei der Oxydation von Tetralol-(6) (V) durch Änderung der Reaktionsbedingungen zu erhöhen²²⁾. Dabei konnten z.B. rasches oder langsames Zutropfen des Oxydationsmittels, Umkehr der Reihenfolge, Verwendung von anderen Lösungsmitteln wie Benzol oder Chloroform sowie Zusätze von Kaliumacetat³¹⁾, Wasser³¹⁾ und Bortrifluoridäthylätherat^{32,33)} die Ausbeute nicht wesentlich beeinflussen. Diese war ausserdem im Bereich zwischen -20° und +30° weitgehend temperaturunabhängig. Auch Wessely und Mitarbeiter³⁴⁾ hatten bei ihren Bemühungen, die Ausbeuten zu erhöhen, keinen Erfolg.

In eigenen Untersuchungen wird zunächst die Bedeutung von folgenden Variablen eingehend geprüft.

1. Einfluß des Oxydationsmittels:

Während bisher zur Oxydation von Phenolen zu Chinolaceten ausschließlich Bleitetraacetat verwendet wurde, sollten grundsätzlich zur Oxydation auch andere Metallacetate höherer Wertigkeitsstufen verwendet werden können. Tabelle 1 zeigt die elektrochemischen Normalpotentiale beim Übergang der höheren in die tiefere Wertigkeitsstufe der in Frage kommenden Metalle. Von besonderem Interesse im Hinblick auf die vielen Nebenreaktionen der Oxydation mit Bleitetraacetat ist dessen hohes Oxydationspotential. Tetralol-(6) wird deshalb außer mit Bleitetraacetat mit Metallacetaten niedrigeren Potentials, Thallium-III-acetat, Mangan-III-acetat, Quecksilber-II-acetat, aber auch mit Kobalt-III-acetat oxydiert.

Tabelle 1

Elektrochemische Normalpotentiale bei Ionenumladungen von Metallen (nach E.Wiberg³⁵).

Reduzierte Stufe	Oxydierte Stufe + Elektron	e_0 (Volt)
Hg	Hg ⁺⁺ 2 e	+ 0,85
Tl ⁺	Tl ⁺⁺⁺ 2 e	+ 1,25
Mn ⁺⁺	Mn ⁺⁺⁺ 1 e	+ 1,51
Pb ⁺⁺	Pb ⁺⁺⁺⁺ 2 e	+ 1,69
Co ⁺⁺	Co ⁺⁺⁺ 1 e	+ 1,84

2. Einfluß des Lösungsmittels:

Die Oxydation von Tetralol-(6) wird in Eisessig und mehreren Alkoholen, Methanol, Äthanol, Butanol und tert.-Butanol, ausgeführt.

3. Einfluß von Katalysatoren:

Die Abhängigkeit der Ausbeute an p-chinolider Substanz von sauren Katalysatoren (p-Toluolsulfonsäure, Bortrifluorid-Ätherat, Aluminiumchlorid) wird untersucht.

4. Einfluß der Reaktionstemperatur sowie der Konzentration von Phenol und Oxydationsmittel.

a. Modellversuche an Tetralol-(6).

Bei den Oxydationsversuchen zeigte sich bald, daß Acetate von Metallen, die einen Wertigkeitswechsel von nur einem Elektron durchlaufen, das Phenol bei Raumtemperatur zwar rasch oxydieren, daß dabei jedoch in keinem Fall p-chinolide Substanz entsteht. Mit Quecksilber-II-acetat ist Erwärmen auf 75° und Zusatz von Bortrifluorid nötig, damit eine Oxydation abläuft. Dabei entsteht metallisches Quecksilber, eine Azo-Verbindung kann jedoch auch nicht isoliert werden.

Dagegen bildet sich bei der Oxydation von Tetralol-(6) mit Thalliumtriacetat p-chinolide Substanz, und zwar sowohl

in Eisessig als auch in Methanol sowie in anderen Alkoholen.

d. Oxydation mit Bleitetraacetat.

Bei der Oxydation in Eisessig bei Raumtemperatur entstehen etwa 18-20% p-chinolide Substanz. In Methanol steigt die Ausbeute auf das Doppelte, in Äthanol und n-Butanol entsprechen sie etwa der in Eisessig (Tab.5, S.61).

Der Befund von E.Hecker²²⁾, daß Zusatz von Bortrifluorid-Ätherat bei Oxydation in Eisessig die Ausbeute an p-chinolider Substanz nicht wesentlich erhöht, wird auch für die Oxydation in Methanol bestätigt (Tab.5, Nr.5/6).

Schließlich sind die Ausbeuten, wie E.Hecker bereits für die Reaktion in Eisessig gefunden hatte²²⁾, auch in Methanol in weiten Bereichen unabhängig von Änderungen in der Konzentration des Phenols und des Oxydationsmittels (Tab.5).

ß. Oxydation mit Thalliumtriacetat.

Arbeitet man in Eisessig bei 80°, so wird das Oxydationsmittel in 1,5 Stdn. verbraucht. p-Chinolide Substanz entsteht in 18% Ausbeute. In Methanol ist das Oxydationsmittel erst nach 12 stdg. Sieden unter Rückfluß verbraucht. Die Ausbeute ist wesentlich niedriger und beträgt 6% (Tab.7, Nr.1, S.62).

Dieses Bild ändert sich bei Zusatz eines sauren Katalysators und zwar sowohl für die Reaktion in Eisessig (Tab.6,8, S.61f) als auch in Methanol (Tab.7). Bei der Oxydation in Eisessig werden in verschiedenen Ansätzen unter Zusatz von Bortrifluoridätherat 26-37% p-chinolide Substanz erhalten, die Ausbeute hat sich also fast verdoppelt. Gleichzeitig kann die zur maximalen Ausbeute benötigte Reaktionstemperatur von 80° auf Raumtemperatur herabgesetzt werden. Bei der Oxydation in Methanol wird unter Zusatz von Bortrifluorid fast die zehnfache Menge an p-chinolider Substanz erhalten (Tab.8), sie steigt von 6% auf maximal 56%. Sie liegt damit noch um etwa 20% höher als bei der Oxydation in Eisessig. Auch hier kann die Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur herabgesetzt

werden. In Äthanol und n-Butanol ist die Ausbeute bei Raumtemperatur unter Zusatz von Bortrifluoridätherat etwa gleich der in Eisessig, in tert.-Butanol liegt sie etwas niedriger (Tab.8, S. 62). Analog dem Bortrifluoridätherat katalysiert auch p-Toluolsulfonsäure die Bildung p-chinolider Substanz, während Aluminiumoxyd als starker Komplexbildner wirkungslos ist (Tab.7, S.62).

Zur Erzielung einer maximalen Ausbeute ist eine kurze Reaktionszeit bei möglichst niedriger Temperatur günstig. Bei der Oxydation in Eisessig ohne Bortrifluorid verkürzt eine Temperaturerhöhung von 80 auf 95° die Reaktionsdauer auf die Hälfte, die Ausbeute ändert sich nicht wesentlich. Temperaturerniedrigung auf 50° verlängert die Reaktionsdauer von 1 Std. auf 27 Stdn., die Ausbeute sinkt von 18 auf 10% (Tab.6, S.61). Bei der Oxydation in Eisessig unter Zusatz von Bortrifluorid verringert Temperaturerhöhung und zu lange Reaktionsdauer die Ausbeute (Tab.10, S.63f), das gleiche gilt für die Oxydation in Methanol (Tab.9, S.63).

Änderungen in den Konzentrationsverhältnissen der Reaktionspartner beeinflussen die Ausbeute an chinolider Substanz ebenfalls. Stärkere Verdünnung oder Anwendung einer niedrigen Katalysatorkonzentration erhöhen die Ausbeute der Oxydation sowohl in Eisessig (Tab.10, S. 63) als auch in Methanol (Tab.8/2, S.62, Tab.7/4, S.62).

g. Vergleich der Ausbeuten bei Anwendung von Bleitetraacetat bzw. Thalliumtriacetat.

Bei der Oxydation mit Thalliumtriacetat werden wie bei Verwendung von Bleitetraacetat maximal 4 Äquivalente aktives Acetoxyl verbraucht. Ohne Zusatz von Bortrifluorid sind die Ausbeuten in Eisessig mit Thalliumtriacetat und Bleitetraacetat etwa gleich gut, in Methanol liefert Thalliumtriacetat wesentlich weniger p-chinolide Substanz (Tab.2). Dagegen ist bei Zusatz von Bortrifluorid das Thalliumtriacetat dem Bleitetraacetat überlegen; sowohl in Eisessig als auch in Methanol werden mindestens 10% mehr p-chinolide Substanz erhalten (Tab.2). Dabei ist die Ausbeute in Methanol etwa doppelt so hoch wie in Eisessig, in Äthanol und Butanol jeweils etwa

gleich der in Eisessig.

Tabelle 2.

Ausbeute an Azoverbindung XIVa bei der Oxydation von Tetralol-(6) (V) unter günstigsten Reaktionsbedingungen.

Lfd.Nr.	Oxydationsmittel	Bortriflu- oridätherat	Ausb.in Eisessig %	Ausb.in Methanol %
1 a	Pb(OAc) ₄	-	14-18	39
1 b	"	+	14-20	38-42
2 a	Tl(OAc) ₃	-	14-18	6
2 b	"	+	26-37	49-56

Zur Erzielung einer maximalen Ausbeute an p-chinolider Substanz ist insbesondere bei der Oxydation mit Thalliumtriacetat die genaue Einhaltung der Versuchsbedingungen Voraussetzung. Die besten Ausbeuten werden erhalten, wenn 1 mmol Tetralol-(6) mit 3 Äquivalenten aktivem Acetoxyl unter Zusatz von 0,4 ml Bortrifluoridätherat in 25 ml wasserfreiem Lösungsmittel bei Raumtemperatur oxydiert werden.

δ. Kinetische Untersuchung der Oxydation von Tetralol-(6) mit Bleitetraacetat und Thalliumtriacetat.

Um festzustellen, nach welcher Zeit die Bildung der p-chinoliden Substanz ihr Maximum erreicht, wird bei mehreren Ansätzen nach bestimmten Zeiten das Oxydationsmittel durch Zugabe eines großen Überschusses an Wasser zerstört und nach Ausäthern und Umsetzung mit DNPH-Reagenz die chinolide Substanz bestimmt. Wie man der Tabelle 11, S. 63 entnimmt, hat die Bildung der p-chinoliden Substanz bereits in sehr kurzer Zeit (7 Sek.) ihr Maximum erreicht, obwohl das Oxydationsmittel noch nicht vollständig verbraucht war. Die Nebenreaktionen gehen anscheinend unter langsamerem Verbrauch von Oxydations-

mittel vonstatten.

Weiterhin wird der Ablauf der Oxydation unter denselben Reaktionsbedingungen wie in Tab.11, S. 63 im Magnetfeld eines Elektronenspinresonanzspektrographen verfolgt. Man erhält dabei eindeutig strukturierte Radikalsignale (Abb.1). Sie

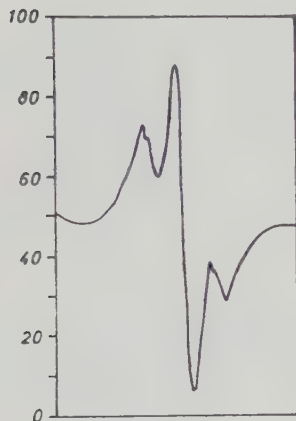


Abbildung 1.

Elektronenspinresonanz-Spektrum eines Gemisches aus 1 mMol Tetralol-(6) (V), 8 ml Eisessig, 0,45 ml Bortrifluoridätherat und 1,5 mMol Thalliumtriacetat, 2,5 Stdn. nach Zugabe des Oxydationsmittels.

Abszisse: Magnetische Feldstärke H

Ordinate: Absorption der Mikrowellenstrahlung in %.

beginnen erst einige Minuten, nachdem die Reaktionspartner zusammengegeben wurden, aufzutreten. Ihre Intensität ist bei Verwendung von Bleitetraacetat nur etwa halb so stark wie mit Thalliumtriacetat. Sie erreicht innerhalb von 2-3 Stdn. ein Maximum und fällt dann sehr langsam wieder ab. Die Farbe der Lösung geht dabei von einem hellen Braun zu blauschwarz über. Die Dunkelfärbung und das Auftreten der Signale tritt umso früher und intensiver auf, je stärker die Lösung an der Luft geschüttelt wird. Arbeitet man dagegen unter Stickstoff, so behält die Lösung ihre hellgelbe Tönung und Radikalsignale bleiben aus. Weiterhin traten bei einem Experiment (Oxydation mit Bleitetraacetat) die Signale erst auf, nachdem das Oxydationsmittel verbraucht war.

Damit ist bewiesen, daß bei der Oxydation von Tetralol-(6)

wohl radikalische Reaktionen beteiligt sind, die beobachteten Signale können jedoch nicht der Chinolbildung zugeschrieben werden, da diese beendet ist, bevor überhaupt Radikalsignale auftreten.

b. Oxydationsversuche an anderen Phenolen.

Im vorhergehenden Kapitel wurden für die Bildung p-chinolider Substanz aus Tetralol-(6) optimale Reaktionsbedingungen herausgearbeitet. Diese sollen im folgenden auf die Oxydation anderer Alkylphenole angewendet werden. Man oxydiert die in Tab.3 aufgeführten Phenole in Eisessig und Methanol jeweils mit 3 Äquivalenten aktivem Acetoxyl bei Raumtemperatur mit und ohne Bortrifluoridätherat. Die p-chinolide Substanz wird als Azoverbindung bestimmt.

Bei der Oxydation von p-Kresol mit Bleitetraacetat in Methanol fällt als Nebenprodukt in etwa 5% Ausbeute die Azoverbindung XIVd an, die wahrscheinlich aus der Umsetzung des nicht isolierten o-Chinondimethyläthers XVI mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin entstanden ist.

Die in Tab.3 zusammengefassten Befunde bestätigen die bei der Oxydation von Tetralol-(6) erhaltenen Ergebnisse und zeigen, daß die Ausbeuten an p-chinolider Substanz sowohl bei der Oxydation mit Bleitetraacetat als auch mit Thalliumtriacetat in Methanol jeweils besser als in Eisessig sind. Jedoch war nur im Falle des Tetralol-(6) das Thalliumtriacetat dem Bleitetraacetat überlegen. In allen anderen Fällen wird bei der Oxydation mit Thalliumtriacetat weniger p-chinolide Substanz erhalten, im besten Falle sind die Ausbeuten gleich. Dieser Unterschied fällt besonders stark ins Gewicht bei allen Phenolen, die eine Carbonylgruppe im Rest R tragen (Tab. 3, Nr.6-9). Mit Thalliumtriacetat werden von diesen Verbindungen trotz des Zusatzes von Bortrifluoridätherat höchstens Spuren an p-chinolider Substanz erhalten und das Oxydationsmittel ist nach mehreren Tagen noch nicht vollständig ver-

Tabelle 3

Übersicht über die Maximalausbeuten bei der Umsetzung von Phenolen mit Bortrifluoridätherat als Katalysator ⁺⁾ .

Lfde.Nr.	Phenol	% Ausbeute mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$		% Ausb. mit $\text{Tl}(\text{OAc})_3$	
		Eisessig	Methanol	Eisessig	Methanol
1	Tetralol-(6)	20 (18)	42 (39)	37 (18)	56 (6)
2	5-Hydroxyhydrinden	23	43	6	26
3	Östradiol-17-monoacetat	21	29	9,5	29
4	p-Kresol	29	36	3	16
5	2,4-Dimethylphenol	4	17	4	17
6	p-Hydroxyphenyl-essigsäuremethylester	11 (4)	21 (2)	0	0
7	p-Hydroxyphenyl-essigsäureäthylester	12 (4)	20 (2)	1	0
8	p-Hydroxyphenyl-essigsäure	12 (4)	22 (1)	0	0
9	p-Hydroxyphenyl-brenztraubensäure-äthylester-di-äthylacetal	5	16	0	3
10	o-Kresol	0	3	0	2
11	2,3-Dimethylphenol	0	1,5	0	1

⁺⁾ In Klammern die Ausbeute ohne Bortrifluoridzusatz.

braucht. Ausserdem zeigt die Oxydation mit Bleitetraacetat -sowohl in Eisessig als auch in Methanol- eine beträchtliche Abhängigkeit vom Bortrifluoridzusatz. So wird bei der Oxydation in Eisessig ohne Bortrifluoridätherat nach Witkop^{4a)} nur 1/3, in Methanol ohne Bortrifluoridätherat nur 1/10 der Menge p-chinolider Substanz erhalten, die man bei der Oxydation mit Bortrifluorid gewinnt (Vergl. Tab.16,17,18 S.65ff).

Die Oxydation von o-Kresol und 2,3-Dimethylphenol (Tab.3, Nr.10,11), also Phenolen ohne p-ständige Alkylgruppe, liefert keine nennenswerten Mengen Azoverbindung, obwohl aus den Arbeiten von Wessely bekannt ist⁵⁾, daß dabei o-Chinolacetate entstehen.

c. Präparative Darstellung p-chinolider Substanzen.

Unter Einhaltung der im vorigen Abschnitt ermittelten optimalen Bedingungen werden einige p-chinolide Substanzen in präparativem Maßstab dargestellt. Verglichen mit den analytischen Untersuchungen können die Ausbeuten an reiner p-chinolider Substanz bei präparativen Ansätzen bis zu 45% niedriger sein. Dies liegt daran, daß bei der Umsetzung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin die p-chinolide Substanz quantitativ erfasst und in der Form der Azoverbindung ohne Verluste isoliert wird, während insbesondere bei den extrem empfindlichen Chinolen, die sich von der p-Hydroxyphenylelessigsäure ableiten, durch Aufarbeitung und Reinigung Verluste eintreten. Dabei dürften Zersetzungen auf den Chromatographiesäulen besonders bei Lichteinwirkung die entscheidende Rolle spielen.

d. Derivate des Tetralin-p-chinols (VIa).

Nach Oxydation von Tetralol-(6) mit Thalliumtriacetat in Eisessig wird das Acetat VIb des Tetralin-p-chinols in 24% Ausbeute isoliert. Gemäß Bestimmung über die Azoverbindung XIVa wären maximal 37% zu erwarten (Tab.8, S.62). E.Hecker erhielt durch Oxydation mit Bleitetraacetat nur 8%, die Maximalausbeute über die Azoverbindung beträgt hier 18%²²⁾.

In der Diplomarbeit²¹⁾ wurde bereits versucht, den Methyläther VIc durch Methylieren von Tetralin-p-chinol mit Diazomethan und Borfluorwasserstoffsäure als Katalysator³⁶⁾, den Äthyläther VIId durch Umlagerung des 6-Hydroxylamino-tetralinsulfats in alkoholischer Schwefelsäure nach Bamberger³⁷⁾ zu erhalten. Vom Methyl- und Äthyläther konnten dabei 12 bzw. 10% Ausbeute nachgewiesen werden, es gelang jedoch nicht, die beiden Äther in reiner Form zu isolieren.

Der Tetralin-p-chinol-methyläther (VIc) wird nach Oxydation mit Thalliumtriacetat in Methanol, Chromatographie und Umkristallisieren in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 42° in einer Ausbeute von 49% isoliert. Die über die Azoverbindung XIVA festgestellte Maximalausbeute beträgt 56%. Als Nebenprodukt entsteht in geringer Menge (0,5%) Tetralin-p-chinolacetat. Außerdem wird in einer Ausbeute von etwa 3% das 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthochinon-(5,8) (VII) erhalten.

Der Tetralin-p-chinol-äthyläther (VID) wird nach Oxydation mit Bleitetraacetat in Äthanol, Chromatographie sowie Destillation im Vakuum als schwach gelbliches Öl in einer Ausbeute von 12% erhalten. Über die Azoverbindung XIVA bestimmt beträgt die Ausbeute 22%.

Der Tetralin-p-chinol-n-butyläther (VIE) wird ebenfalls nach Oxydation mit Bleitetraacetat, Chromatographie und Destillation als hellgelbes Öl vom Siedepunkt $120^{\circ}/3$ Torr rein erhalten (Ausbeute 9,5%). Über die Azoverbindung XIVA waren 14% zu erwarten.

In der Literatur wurde bisher keine allgemein anwendbare Darstellungsart für Äther von p-Chinolen beschrieben. Neben Bamberger³⁷⁾, der einige p-Chinoläther aus p-alkylierten Arylhydroxylaminen synthetisiert hatte, erhielten Coppinger und Campbell³⁸⁾ bei der Oxydation von 2,6-Di-tert.-butyl-p-kresol mit Brom in Methanol in fast quantitativer Ausbeute das 4-Methoxy-4-methyl-2,6-di-tert.-butyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) (XVII). Die Übertragung dieser Reaktion auf andere Phenole wurde bis heute nicht versucht.

B. 17 β -Acetoxy- und 17-Oxo-Östra-p-chinol-(10 β)-methyläther.

Die Oxydation von Östradiol-17-monoacetat in Methanol mit Bleitetraacetat unter Bortrifluoridzusatz führt nach Chromatographie und Umkristallisieren zum reinen Methyläther VIIIC, Schmelzpunkt 152° . Die Ausbeute von 30% entspricht der über die Azoverbindung XIVf ermittelten Maximalausbeute. Als Nebenprodukt der Reaktion wird in geringer Menge ein gelbes Chinon erhalten, dessen spektroskopische Daten für die Kon-

stitution eines 3-Methoxy-1,4-dioxo- $\Delta^{2,5(10)}$ -östradienol-(17 β)-acetats (X) sprechen.

Dagegen gelang es nicht, durch Oxydation von Östron den entsprechenden Methyläther XII in reiner Form zu isolieren. In den bei der Chromatographie anfallenden harzigen Fraktionen konnte die p-chinolide Substanz auf maximal 70% angereichert werden, wie die Umsetzung zu der Azoverbindung XVIII ³⁹⁾ zeigte.

V. p-Chinolide Verbindungen der p-Hydroxyphenyllessigsäurereihe.

Nach der über die Azoverbindung XVc ermittelten Ausbeute (Tab.3, S.19) sind bei der Oxydation von p-Hydroxyphenyl-essigsäuremethylester maximal 11% des Chinolacetats IVe zu erwarten. In einem präparativen Ansatz wird p-Hydroxyphenyl-essigsäuremethylester in Eisessig mit Bleitetraacetat unter Zusatz von Bortrifluoridätherat oxydiert. Nach Chromatographie über Aluminiumoxyd und Sublimation im Hochvakuum wird das Chinolacetat in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 47° in 6% Ausbeute erhalten. Die Extinktion der Verbindung bei 237 m μ (12000) steht in guter Übereinstimmung mit der Extinktion des reinen Tetralin-p-chinol-acetats (12500). Witkop erhielt das Acetat IVe dagegen nur als gelbliches Öl mit einer Extinktion von 10700^{4a)}, das offenbar nicht rein war.

Durch Oxydation von p-Hydroxyphenyllessigsäureäthylester mit Bleitetraacetat in Eisessig und Bortrifluoridätherat erhält man das 4-Acetoxy-4-carbäthoxymethyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) (IVf), wobei über die Azoverbindung XVd maximal 12% zu erwarten sind (Tab.3, S.19). Das aus einem präparativem Ansatz resultierende Rohöl enthält 10% chinolide Substanz; die Anreicherung und Reindarstellung des Chinolacetats gelingt nur nach mehrfacher verlustreicher Chromatographie über Aluminiumoxyd und Kieselgel. Nach Sublimation

im Hochvakuum erhält man schließlich farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 37° mit der maximalen Extinktion 12400 in 5,5% Ausbeute.

Bei der Oxydation des p-Hydroxyphenylessigsäureäthylesters in Methanol entsteht ein Rohöl, in dem der Methyläther IVl in 17% Ausbeute enthalten ist (Vergl. Tab.3, S.19). Trotz mehrmaliger Chromatographie über Aluminiumoxyd, wobei über die Hälfte der chinoliden Substanz verloren ging, gelang es nicht, den Methyläther über 60% hinaus anzureichern.

Gemäß Tab.3, S.19 lässt sich auch p-Hydroxyphenylessigsäure mit Bleitetraacetat in Methanol zu p-chinolider Substanz oxydieren. Es wurde versucht, den Methyläther IVj der Chinol-Säure IVa aus dem sauer reagierenden Rohöl der Oxydation zu isolieren. Dabei wurden lediglich Anreicherungen erzielt.

5. Isolierung eines Chinolderivates mit einer Brenztraubensäureseitenkette.

Als einfachster Weg, zu einer Vorstufe des beim Abbau des Tyrosins zu erwartenden Chinols IIIa zu gelangen, bietet sich die Oxydation von p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure oder geeigneten Derivaten mit Bleitetraacetat an.

Gegenüber Phenolen mit Essigsäureseitenkette bringt die zusätzliche Carbonylgruppe in der Seitenkette eine Komplizierung der Verhältnisse, da α -Ketosäuren von Bleitetraacetat oxydativ gespalten werden können. In der Tat bilden freie p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure, deren Äthylester sowie das Enaminacetat XIX bei der Oxydation mit Bleitetraacetat unter Zusatz von Bortrifluoridätherat keine mit DNPH-Reagenz nachweisbare Mengen chinolider Substanz.

Es ist daher notwendig, die Seitenkette zu schützen. Aus dem Diäthylacetal des p-Hydroxyphenyl-brenztraubensäure-äthylesters (Id) wird bei der Oxydation mit Bleitetraacetat

unter Zusatz von Bortrifluoridätherat sowohl in Eisessig als auch in Methanol p-chinolide Substanz erhalten (Tab.3, S.19). Der in besserer Ausbeute entstehende Methyläther IIb wird nach Oxydation in Methanol und Chromatographie auf Aluminiumoxyd als teilweise kristallines Rohprodukt erhalten. Dieses ergibt nach Umkristallisieren reinen Äther vom Schmelzpunkt 73° (Ausbeute 9%). Über die Azoverbindung XVf sind maximal 16% chinolide Substanz zu erwarten.

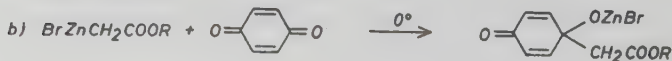
2. Darstellung von p-Chinolen durch Reformatzky-Synthese.

a. Darstellung von p-Chinolen mit Essigsäureseitenkette.

Die von Siegel und Keckeis²³⁾ angewandte Variante der Reformatzky-Reaktion beruht darauf, daß zunächst aus Bromessigester und Zink eine Lösung mit definiertem Gehalt an zinkorganischer Verbindung hergestellt wird. Unter Eiskühlung wird dann das p-Benzochinon zur zinkorganischen Verbindung gegeben, wobei das Additionsprodukt von 1 Mol zinkorganischer Verbindung an das Benzochinon sofort unlöslich ausfällt. Es wird abfiltriert und mit Wasser zum Chinol hydrolysiert (Schema 3).

Schema 3

Darstellung von p-Chinolen durch Reformatzky-Synthese.



In Wiederholung der Vorschrift von Siegel und Keckeis wird der Chinol-Säureester IVc, 4-Hydroxy-4-carbäthoxymethyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1), in einer Ausbeute von 20% erhalten.

Wie in Vorversuchen gefunden wurde, lässt sich der Chinol-Säureester IVc nicht spalten, ohne daß das p-chinolide System zerstört wird. Es ist daher erforderlich, analoge p-Chinolester mit leichter abspaltbarem Alkoholrest darzustellen. Insbesondere sollten ein Phenylester von IVa im alkalischen, ein Tetrahydropyranyl- oder tert.-Butylester im sauren Milieu zur freien Carbonsäure verseift werden können.

Die Reindarstellung des bisher unbekannten Bromessigsäurepyranylesters als Ausgangsmaterial für die Reformatzky-Synthese gelang nicht. Zwar reagierte Bromessigsäure bei Raumtemperatur mit Dihydropyran quantitativ⁴⁰⁾, doch wurde der rohe Ester bei der Destillation auch in Gegenwart von Kaliumcarbonat augenblicklich wieder gespalten. Leichter zu reinigen ist der Bromessigsäurephenylester, den man aus Bromessigsäure und Triphenylphosphit darstellt⁴¹⁾ und der in Form weißer Kristalle vom Schmelzpunkt 32° erhalten wird. Bromessigsäure-tert.-butylester bildet sich in guter Ausbeute aus Bromessigsäure und Isobutylen, ebenso der Brommalonsäuredi-tert.-butylester⁴²⁾.

Brommalonsäurephenylester reagiert in siedendem Äther nur in einer Ausbeute von 40% zu der entsprechenden zinkorganischen Verbindung. Es bildet sich auch eine Additionsverbindung mit dem Chinon, doch tritt in heißem Wasser Zersetzung unter Bildung von Phenol ein. Eine chinolide Säure konnte aus der wässrigen Lösung weder isoliert noch mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin nachgewiesen werden.

Die Bildung der zinkorganischen Verbindung gelingt auch mit Brommalonsäure-di-tert.-butylester, doch setzt sich dieser Ester erst in siedendem Benzol quantitativ mit Zink um. Nach Zersetzung des Zinksalzes, das mit Benzochinon entsteht, konnte aus der wässrigen Lösung jedoch keine chinolide Substanz sondern nur Hydrochinon als Reduktionsprodukt des eingesetzten Benzochinons isoliert werden.

Bei der Übertragung der Reformatzky-Synthese auf Bromessig-

säure-tert.-butylester bildet sich die zinkorganische Verbindung wie mit dem Bromessigsäureäthylester in siedendem Äther nach etwa 120 Min. quantitativ. Die Zinkadditionsverbindung an p-Benzochinon entsteht ebenfalls glatt und deren Zersetzung in heißem Wasser liefert in sehr guter Ausbeute das 4-Hydroxy-4-(carbo-tert.-butyloxy-methyl)- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1)(IVd). Bezogen auf eingesetzten Bromessigester erhält man nach Umkristallisieren 57% bei 62° scharf schmelzender Verbindung. Die Ausbeute ist gegenüber der Reaktion mit Bromessigsäureäthylester auf das Dreifache gestiegen.

Damit ist der tert.-Butylester der p-Chinol-Säure IVA leicht zugänglich geworden. In einem Ansatz werden z.B. aus 56g Bromessigsäure-tert.-butylester 37g reiner Chinol-Säureester IVd erhalten.

b. Chinole mit Brenztraubensäureseitenkette.

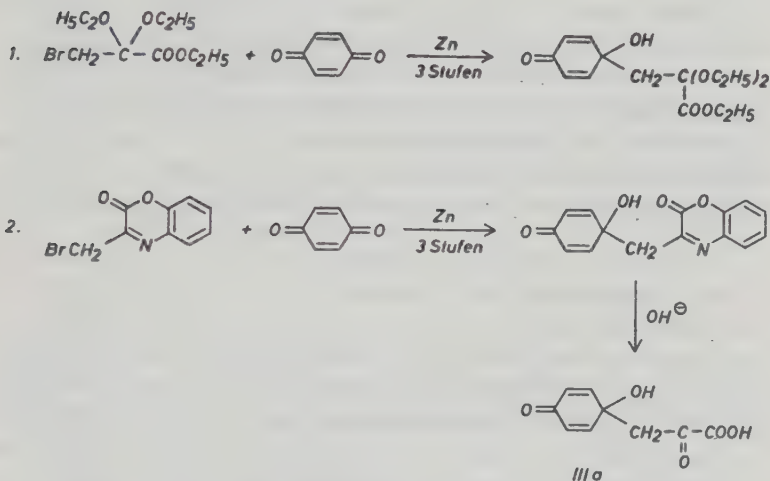
Es lag nahe, die Anwendung der Reformatzky-Reaktion auf die Darstellung von Derivaten der Chinol-Säure IIIa zu übertragen. Die Verwendung von Brombrenztraubensäureestern mit freier Carbonylgruppe ist nicht möglich, da eine entsprechende zinkorganische Verbindung mit sich selbst reagieren würde. Es bietet sich auch hier die Möglichkeit, wie bei der Phenoloxydation die Carbonylgruppe durch Acetalisierung zu schützen. So sollte die Reaktion von p-Benzochinon mit der zinkorganischen Verbindung aus Brombrenztraubensäure-Äthylester-diäthylacetal zu dem gesuchten Chinol führen (Schema 4).

Nach E.Vogel und H.Schinz⁴³⁾ können die benötigten acetalisierten Brombrenztraubensäureester in reiner Form nicht dargestellt werden. Den Autoren gelang weder die Acetalisierung der β -bromierten Ketoester noch die definierte Bromierung der Acetalester. Die Verfolgung dieser Synthesemöglichkeit schien deshalb wenig aussichtsreich.

Eine elegante Möglichkeit, sowohl die Carbonyl- als auch die Carboxylfunktion in α -Ketosäuren zu schützen, bieten die von E.Bickert beschriebenen Oxazinone, die sich durch milde alkalische Verseifung zu den Ketosäuren spalten lassen⁴⁴⁾. Es wurde deshalb versucht, das 3-Brommethyl-1,4-benzoxazinon

Schema 4

Möglichkeiten zur Darstellung eines Chinols mit Brenztraubensäureseitenkette durch variierte Reformatzky-Synthese.



(XX) mit Zink in Reaktion zu bringen. Reaktion der zinkorganischen Verbindung mit Benzochinon und Verseifung würde über 4 Stufen zur Chinol-Säure IIIa führen (Schema 4). Das Bromoxazinon XX reagierte jedoch selbst in siedendem Toluol nur in einer Ausbeute von etwa 5% mit Zink.

II. Reaktionen der dargestellten p-chinoliden Verbindungen.

Wie in der Diplomarbeit gezeigt wurde²¹⁾, gehen p-chinolide Verbindungen zwei Typen von Reaktionen ein und zwar

1. Reaktionen, die unter Erhalt des chinoliden Systems ablaufen. Hierzu gehören insbesondere Umwandlungen an der tertiären Hydroxylgruppe oder bei den dargestellten Derivaten der Chinol-Säuren Reaktionen der Carboxylgruppe in der Seitenkette. Für diese Reaktionen sind milde Bedingungen Voraussetzung, da das chinolide System im sauren und alkalischen Milieu sehr leicht unter Aromatisierung reagiert.

2. Reaktionen, die unter Aromatisierung ablaufen. Die Aromatisierungsreaktionen können einmal unter Abspaltung eines Substituenten verlaufen. Dies ist der Fall bei den Reaktionen der p-Chinole mit Hydrazinbasen im sauren Milieu, wobei Ester- und Äthergruppierungen am tertiären Kohlenstoffatom eliminiert und Azoverbindungen gebildet werden. Ausserdem kann Aromatisierung unter Umlagerung erfolgen, wobei die tertiäre Hydroxylgruppe bzw. entsprechende Ester- oder Äthergruppierungen im Molekül verbleiben.

1. Reaktionen, die unter Erhalt des chinoliden Systems verlaufen.

a. Reaktionen an der tertiären Hydroxylgruppe.

d. Veresterung.

Die durch Basen katalysierte Veresterung der p-Chinole nach Schotten-Baumann oder in Pyridin nach Einhorn verläuft unter Erhalt des chinoliden Systems zu den entsprechenden Estern²¹⁾.

Demgemäß reagiert 4-Hydroxy-4-carbäthoxymethyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) (IVc) mit Acetanhydrid in Pyridin bereits bei Raumtemperatur quantitativ. Das gebildete 4-Acet-

oxy-4-carbäthoxymethyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) (IVf) kristallisiert spontan in 98% Ausbeute. Die Verbindung ist in allen Eigenschaften identisch mit dem durch Oxydation von p-Hydroxyphenylelessigsäureäthylester mit Bleitetraacetat in Eisessig erhaltenen Ester IVf.

4-Hydroxy-4-(carbo-tert.-butyloxymethyl)- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) (IVd) reagiert mit Pyridin/Acetanhydrid bei 50° quantitativ zu dem Acetat IVg. Reine Verbindung vom Schmelzpunkt 76° wird in 79% Ausbeute erhalten. Mit Benzoylchlorid in Pyridin entsteht aus dem Tert.-Butylester IVd bei Raumtemperatur das entsprechende Benzoat IVh vom Schmelzpunkt 107° in einer Ausbeute von 84%.

8. Umsetzung mit Dihydropyran.

Tetralin-p-chinol kann mit Dihydropyran unter der Einwirkung katalytischer Mengen p-Toluolsulfonsäure veräthert werden²¹⁾.

In analoger Weise entsteht aus dem tert.-Butylester IVd in 94% Ausbeute der Tetrahydropyranyl-(2)-Äther IVi vom Schmelzpunkt 76°.

9. Spaltung der Chinolester.

Die Spaltung der p-Chinolester unter Erhalt des chinoliden Systems ist unter sauren Bedingungen nicht möglich²²⁾. Sie gelingt dagegen durch basenkatalysierte Umesterung²²⁾. Die Tabelle 4 gibt eine Übersicht der mit Kaliumcarbonat in Methanol behandelten Chinolester-Säureester im Vergleich mit den bereits früher²¹⁾ untersuchten Ester des Tetralin-p-chinols. Während die Veresterung der Chinol-Säureester IVc und IVd, wie oben gezeigt wurde, glatt und ohne Nebenreaktionen gelingt, verläuft die Umesterung der gebildeten Chinolester-Säureester im Gegensatz zu den Derivaten einfacher p-Chinole unübersichtlicher.

Tabelle 4

Spaltung von p-Chinolestern bei Raumtemperatur

Formel	Katalysator	Reaktions- dauer	Ausbeute (Chinol)
Tetralin-p-chinol- acetat ²²⁾	0,1 Äq. K_2CO_3	15 Stdn.	74%
Tetralin-p-chinol- benzoat ²¹⁾	0,5 "	15 "	57%
4-Acetoxy-4-carbmethoxy- methyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexa- dienon-(1) (IVe)	1,0 "	40 "	--
4-Acetoxy-4-carbmethoxy- methyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexa- dienon-(1) (IVf)	0,8 "	40 "	12% (IVb+ IVc)
4-Acetoxy-4-(carbo-tert.- butyloxymethyl)- $\Delta^{2,5}$ -cy- clohexadienon-(1) (IVg)	0,5 "	19 "	--
4-Benzoxo-4-(carbo-tert.- butyloxymethyl)- $\Delta^{2,5}$ -cy- clohexadienon-(1) (IVh)	1,5 "	19 "	--

Bei der Umesterung der Chinolester-Säureester IVe,f,g,h werden die Reaktionsprodukte nicht isoliert, sondern nur die zum vollständigen Verschwinden der Chinolester notwendige Menge an Katalysator mit Hilfe der Papierchromatographie festgestellt. In einem Fall (Chinolacetat IVf) wird die nach Verschwinden des Chinolacetats noch vorhandene chinolide Substanz über die Azoverbindungen XVc,d bestimmt.

Im Falle des 4-Acetoxy-4-carbmethoxymethyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) (IVe) sind zur quantitativen Umsetzung 1,0 Äquivalente Kaliumcarbonat notwendig. Auf dem Chromatogramm sind die Flecken des neugebildeten freien Chinols nur wenig intensiv, daneben treten mindestens 5 phenolische Flecken auf.

Bei der Umesterung des Chinolacetats IVf mit 0,8 Äquivalenten Kaliumcarbonat bei Raumtemperatur findet man papierchromatographisch nach 40 Stdn. zwei neue UV-absorbierende Flecken (chinolide Verbindungen) neben mehreren phenolischen Flecken. Die präparative Aufarbeitung ergibt, daß 12% neue

p-chinolide Substanz entstanden ist. Durch Umsetzung mit DNPH-Reagenz zeigt sich, daß diese chinolide Substanz hauptsächlich aus dem Chinol-Säuremethylester IVb besteht. Dagegen wird nur wenig Chinol-Säureäthylester IVc gefunden. Unter den Versuchsbedingungen wurde also auch die Äthylestergruppierung der Seitenkette zum größten Teil zur Methylestergruppierung umgeestert.

Bei den tert.-Butylestern IVg und IVh tritt Umesterung der Seitenkette erwartungsgemäß nicht ein. Das Acetat IVg ist mit 0,5 Äquivalenten Kaliumcarbonat nach 19 Stunden quantitativ umgeestert. Das Benzoat IVh braucht dazu mindestens 1,5 Äquivalente. In beiden Fällen treten neben dem zu erwartenden Chinol IVd auch phenolische Flecken auf.

b. Reaktionen in der Seitenkette.

d. Verseifung der Chinol-Säureäthyl- und -methylester.

Eine Verseifung der primären Estergruppierung in der Seitenkette zur freien Carboxylgruppe sollte grundsätzlich in saurem und alkalischem Milieu möglich sein.

Nach 20 Tagen Stehen des Äthylesters IVc in saurer Lösung bei Raumtemperatur sind neben unverändertem Ausgangsmaterial nur phenolische Flecken nachzuweisen. Wird die wässrige Lösung unter milderer Bedingungen mit einem zehnfachen Überschuß von Dowex 50/H⁺ 10 Tage gerührt, so verschwindet das Chinol ebenfalls und an Reaktionsprodukten treten nur phenolische Substanzen auf. Mit DNPH-Reagenz kann keine p-chinolide Substanz mehr nachgewiesen werden.

Bei Verseifung mit 0,1 n Kaliumcarbonatlösung in Dioxan/Wasser findet man nach 48 Stdn. Einwirken von 1 Äquivalent Kaliumcarbonat auf den Äthylester IVc bei Raumtemperatur nur noch wenig Ausgangsmaterial. Von mehreren phenolischen Flecken wird auf dem Chromatogramm eine Substanz gefunden, die Folins Reagenz bereits ohne Ammoniakwirkung oxydiert. Da

dies bei 1,4-Dihydroxyverbindungen der Fall ist, könnte es sich hier um Homogentisinsäureäthylester handeln, der durch Umlagerung des Ausgangschinols entstanden ist. Anhaltspunkte für die Bildung der Chinol-Säure IVa werden nicht gefunden.

Den allgemeinen Regeln folgend, sollte die Verseifung eines Chinol-Säuremethylesters unter Alkalikatalyse schneller als die des Äthylesters verlaufen. Die Einwirkung von 4 Äquivalenten Kaliumcarbonat in Dioxan/Wasser auf den Methylester IVe führt zwar zum völligen Verschwinden des Ausgangsmaterials in 4 Stdn., doch ist mit DNPH-Reagenz keine neue p-chinolide Substanz nachzuweisen. Auf dem Chromatogramm treten nur phenolische Flecken auf.

B. Verseifung des tert.-Butylesters IVd.

Die Spaltung des 4-Hydroxy-4-(carbo-tert.-butyloxy-methyl)- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) (IVd) gelingt, wenn man die Verbindung mit dem sauren Ionenaustauscher Dowex 50/ H^+ in Eisessig bei Raumtemperatur behandelt. Diese Methode hat gegenüber der Verseifung mit katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure den Vorteil, daß die Substanz nur kurze Zeit in Kontakt mit dem sauren Katalysator ist, den man außerdem nach beendeter Reaktion durch Filtration entfernen kann. Es gelingt jedoch nicht, die erwartete freie Chinolsäure 4-Hydroxy-4-carboxymethyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) (IVa) zur Kristallisation zu bringen. Deshalb wird das Kaliumsalz der Chinol-Säure IVa dargestellt, das durch Umkristallisation leicht zu reinigen ist. Die Ausbeute an reinem Salz vom Schmelzpunkt 187° beträgt 71% d.Th. Damit ist die Darstellung der im Tyrosinstoffwechsel seit langem vermuteten Chinol-Säure IVa zum ersten Male gelungen.

V. Verseifung des Benzoats des tert.-Butylesters IVd.

Überraschenderweise gelingt es nicht, das 4-Benzoy-4-(carbo-tert.-butyloxy-methyl)- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) (IVh)

in Analogie zum entsprechenden Chinol IVd zur Chinol-Säure IVk zu verseifen. Nach Reaktion mit saurem Ionenaustauscher in Eisessig und Chromatographie des Rückstandes über Kieselgel wird ein kristallines Produkt in etwa 80% Ausbeute isoliert, das keine freie Carboxylgruppe enthält. Es schmilzt nach weiterer Reinigung durch Umkristallisieren und Sublimation bei 102° und ist chromatographisch einheitlich.

Die Verbindung liefert mit 1 Mol 2,4-Dinitrophenylhydrazin ein stabiles 2,4-Dinitrophenylhydrazon, bei der Reduktion mit Zink in Eisessig entsteht als Hauptreaktionsprodukt p-Hydroxyphenyllessigsäure.

Die chemischen Reaktionen sowie die Spektren sichern für die Verbindung die Struktur eines Laktons des 1-Carboxymethylen- Δ^2 -cyclohexen-ol-(6)-ons-(4) (XXI). Die Verbindung leitet sich ab vom Chinonmethid XXII, das durch Abspaltung der tertiären Chinolestergruppe als Benzoesäure und gleichzeitige Freisetzung der Carboxylgruppe in der Seitenkette entsteht. Die letztere lagert sich unter dem Einfluß des sauren Milieus an eine Doppelbindung im Ring an.

Substituierte Chinonmethide wurden erstmalig von Zincke dargestellt⁴⁵⁾. Die Umsetzungen dieser sehr reaktionsfähigen Verbindungen wurden von Zincke sowie von Fries und Brandes⁴⁶⁾ eingehend untersucht. In neuerer Zeit beschrieben Ried und Urschel Chinonmethide, die sich vom Anthrachinon ableiten⁴⁷⁾.

c. Versuche zur Kettenverlängerung durch Esterkondensation.

Eine allgemeine Darstellungsart für α -Ketosäuren beruht auf der Kondensation von Essigsäureestern mit Oxalester in Gegenwart von Alkalialkoholat. Verseifung und Decarboxylierung der erhaltenen Oxalessigesterderivate führen zu entsprechenden α -Ketosäuren. Es wurde daher versucht, diese Synthese auf das Benzoat bzw. den Tetrahydropyranyl-(2)-Äther des Chinol-Säureesters IVd zu übertragen und erwartet, dadurch zu einem Chinol vom Typ XXIII zu kommen.

Das Benzoat IVh wie auch der Pyranylether IVi reagieren wohl mit äquivalenten Mengen Natrium- bzw. Kaliumalkoholat und Oxalester in Äther bereits bei O° quantitativ. Bei der Reaktion tritt jedoch im Falle des Benzoats ausschließlich Verseifung unter Bildung von Benzoat sowie Bildung von phenolischen Produkten ein. Neue chinolide Substanz konnte nicht nachgewiesen werden. Ebensowenig ließ sich aus dem harzigen Reaktionsrückstand des Pyranyl-(2)-äthers IVi mit DNPH-Reagenz eine definierte Azoverbindung isolieren.

2. Reaktionen, die unter Aromatisierung verlaufen.

a. Aromatisierung unter Eliminierung eines Substituenten.

p-Chinolide Verbindungen reagieren mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in saurer Lösung unter Abspaltung der Sauerstofffunktion am tertiären Kohlenstoff und nachfolgender Aromatisierung des Dienonsystems zu Azoverbindungen²¹⁾. Die Umsetzungen werden meist in Eisessig bei Raumtemperatur ausgeführt.

Während Tetralin-p-chinol und seine Ester (z.B. VIb) sowie der Methyläther VIc quantitativ reagieren, werden der Äthyl- (VIId) und der Butyläther (VIE) unter denselben Bedingungen nur in 48 bzw. 44% Ausbeute zur Azoverbindung XIVA umgesetzt. Von den Derivaten der Chinol-Säure IVa reagieren der Methyl- und Äthylester (IVb,c) sowie deren Acetate (IVe,f) in Eisessig quantitativ, die entsprechenden tert.-Butylester zu 94% (IVd) bzw. 90% (IVg,h). Das Kaliumsalz IVa der Chinol-Säure bildet in Eisessig nur noch zu 50% die Azoverbindung XVb. In allen diesen Fällen wird eine quantitative Ausbeute erhalten, wenn man Schwefelsäure an Stelle von Eisessig als Katalysator verwendet.

Bei der Oxydation von o-Kresol und 2,3-Dimethylphenol mit Bleitetraacetat können mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin unter Eisessigkatalyse nur 1-3% chinolide Substanz nachgewiesen werden (Tab.3, S.19). Aus der Tatsache, daß F.Wessely bei der

Oxydation dieser Phenole die entsprechenden o-Chinolacetate in Ausbeuten um 25% erhalten hat⁵⁾, muß geschlossen werden, daß o-Chinolacetate unter diesen Bedingungen nicht bzw. höchstens zu einem Bruchteil zu Azoverbindungen reagieren.

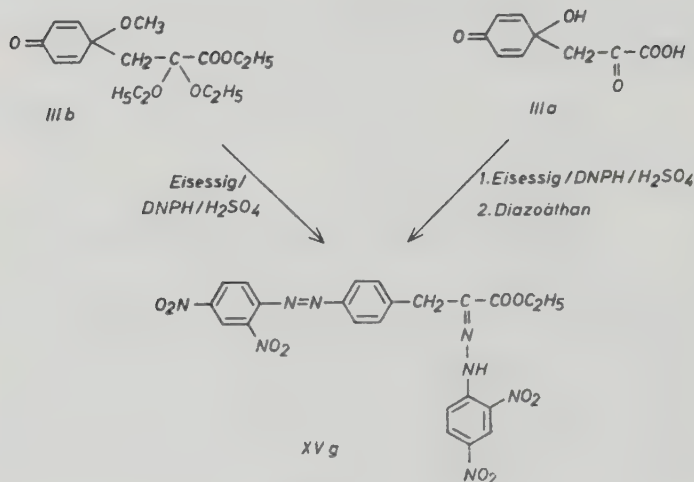
Das Diäthylacetal des (1-Methoxy-4-oxo- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienyl)-brenztraubensäureäthylesters (IIIb) reagiert mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin verschieden, je nachdem welches Lösungsmittel zur Umsetzung angewendet wird.

Bei der Reaktion in Alkohol unter Zusatz von Schwefelsäure fällt die Azoverbindung XVf, die noch die intakte Brenztraubensäure-diäthylacetal-Seitenkette enthält, quantitativ aus. Wird dagegen die Umsetzung in Eisessig unter Schwefelsäurekatalyse ausgeführt, so reagieren sofort 2 Mol 2,4-Dinitrophenylhydrazin zum 2,4-Dinitro-azobenzol-brenztraubensäure-(4')-äthylester-(2,4-dinitrophenylhydrazon) (XVg). Dieses Hydrazon entsteht auch aus der Azoverbindung XVf, wenn man diese in Eisessig mit DNPH-Reagenz unter Zusatz von Schwefelsäure reagieren läßt. Bei der Reaktion in Alkohol verhindert also die Unlöslichkeit der primär gebildeten Azoverbindung XVf die offenbar langsamer verlaufende Umwandlung der Acetalgruppierung in das Hydrazon.

Der Befund, daß aus dem Diäthylacetal des (1-Methoxy-4-oxo- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienyl)-brenztraubensäureäthylesters unter geeigneten Bedingungen das Hydrazon XVg entsteht, ermöglicht die Verwendung dieses Chinoläther-Säureesters im biochemischen Ansatz als Trägermaterial für den Nachweis der Chinol-Säure IIIa. Diese müßte bei Umsetzung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin primär das 2,4-Dinitrophenylhydrazon der Azoverbindung XVh geben, die mit Diazoäthan zum gleichen Hydrazon XVg umzusetzen wäre (Schema 5, S.36).

Schema 5

Verwendung des Chinoläther-Säureesters IIIb im biochemischen Ansatz.



b. Aromatisierung unter Umlagerung.

Im Hinblick auf die Bildung der Homogentisinsäure im Organismus sind die Umlagerungen der dargestellten Chinolsäure IVa bzw. ihrer Derivate von Interesse. Sie werden daher mit den in der Chinolchemie üblichen Reagentien behandelt.

Wessely und Mitarbeiter⁴⁸⁾ haben bereits gefunden, daß die Reaktion des Chinol-Säureäthylesters IVc mit Acetanhydrid und Schwefelsäure (Thieleacetylierung) zum 2,4-Dihydroxy-phenyllessigsäurelacton (XXIVa) führt. Als primäres Umlagerungsprodukt ist das Acetat dieses Lactons anzunehmen, das jedoch nicht isoliert wurde.

Der tert.-Butylester IVd reagiert mit Acetanhydrid und Schwefelsäure in exothermer Reaktion. Als einziges Reaktionsprodukt entsteht das Acetat XXIVb des 2,4-Dihydroxyphenylessigssäurelactons (Schmp. 124°). Durch Thieleacetylierung von authentischem 2,4-Dihydroxyphenylessigssäurelacton (Schmp. 177°)⁺ wird eine Verbindung erhalten, die in allen Eigenschaften mit der isolierten Verbindung identisch ist.

Nach Umsetzung des tert.-Butylesters IVd mit Bortrifluorid-Ätherat in Äther wird als Hauptreaktionsprodukt nach Sublimation eine Verbindung vom Schmelzpunkt 187° erhalten. Sie ist mit authentischem Homogentisinsäurelacton (XXVa) identisch. Dementsprechend entsteht nach Acetylieren des Lactons mit Acetanhydrid und Schwefelsäure ein Acetat, das dieselbe Summenformel hat, wie das oben unter Thielebedingungen isolierte Lactonacetat. Es schmilzt aber bei 92° und ist nach IR- und UV-Spektren verschieden von XXIVb. Es liegt also das isomere Acetat XXVb vor.

Nach Einwirken von Trifluoracetanhydrid⁺⁺) auf das Benzoat IVh des tert.-Butylesters IVd und Sublimation des harzigen Rohprodukts im Hochvakuum wird eine bei 170° schmelzende Säure isoliert. Analyse und Spektren stellen die Konstitution einer 2-Benzoxo-4-hydroxy-phenylessigssäure (XXVI) sicher. Beim Behandeln des Esters mit wässrig alkoholischen Alkali in der Kälte tritt innerhalb von 2 Stunden vollständige Verseifung ein. Das einzige phenolische Reaktionsprodukt ist papierchromatographisch identisch mit der durch entsprechende Verseifung des 2,4-Dihydroxyphenyl-essigsäurelactons erhaltenen 2,4-Dihydroxyphenyl-essigsäure.

+) Wir danken Herrn Professor Wessely, Wien, für eine Probe authentischen 2,4-Dihydroxyphenyl-essigsäurelactons.

++) Trifluoracetanhydrid ist nach unveröffentlichten Versuchen von E. Hecker zur Umlagerung von p-chinoliden Verbindungen besonders geeignet.

Diskussion der Ergebnisse.

I. Zum Mechanismus der Oxydation von p-Alkylphenolen mit Schwermetallacetaten.

Für die Oxydation von organischen Verbindungen mittels Schwermetallacetaten, z.B. Bleitetraacetat, werden in der Literatur zwei Mechanismen diskutiert.

R.Criegee und Mitarbeiter⁴⁹⁾ haben in ausführlichen Untersuchungen insbesondere an der Glykolspaltung mit Bleitetraacetat und der Oxydation von Olefinen mit Bleitetraacetat einen vorwiegend ionischen Zerfall des oxydierenden Schwermetallacetates wahrscheinlich gemacht.

Bei der Oxydation von Glykolen nimmt Criegee als ersten Reaktionsschritt die Bildung eines Bleiglykolats an. Diese Verbindung ist wegen der hohen Elektronenaffinität des vierwertigen Bleis nicht stabil, sondern zerfällt unter Bildung eines Bleitriacetatanions, wobei also das Blei das bindende Elektronenpaar übernimmt. Das zurückbleibende Kation stabilisiert sich durch Elektronenverschiebung, die eine Lösung der C-C-Bindung zur Folge hat.

Für die Bildung eines Bleiglykolats der Konstitution $\text{Pb}(\text{OAc})_3\text{OR}$ fehlen allerdings direkte Beweise. Immerhin konnte eine analog gebaute Verbindung, $\text{Pb}(\text{OAc})_2(\text{OCH}_3)\text{OH}$, beim Auflösen von Bleitetraacetat in Methanol in der Kälte isoliert werden⁵⁰⁾.

Um weitere Hinweise für einen ionischen Zerfall des Bleitetraacetats zu erhalten, wurden von Criegee und Mitarbeitern die Oxydation von Styrol mit Bleitetraacetat und den schwächeren Oxydationsmitteln Thalliumtriacetat und Quecksilber-II-acetat (vergl. Tab.1, S.13) verglichen. Die Bildung der Reaktionsprodukte wird in allen Fällen zwanglos durch einen ionischen Mechanismus erklärt und durch die katalytische Wirkung von sauren Katalysatoren auf den Zerfall von Addukten (z.B. XXVII) ^{33a)} noch erhärtet.

Einen radikalischen Mechanismus der Glykolspaltung ver-

treten Cordner und Pausacker⁵¹⁾. Auch diese Autoren nehmen wie Criegee die primäre Bildung eines Bleiglykolats an. Als Beweis dafür sehen sie den Befund an, daß elektronenanziehende Substituenten an α -Glykolen die Glykolspaltung verzögern und deuten dies als eine erschwerte Übernahme von Elektronen durch das Blei. Der Zerfall der Bleiverbindung soll aber abweichend von der Criegee'schen Vorstellung homolytisch über Radikale verlaufen. Die Autoren beziehen sich dabei auf Untersuchungen von Kharasch und Mitarbeitern⁵²⁾, die -allerdings bei höheren Temperaturen- einen radikalischen Zerfall des Bleitetraacetats für dessen Reaktion mit Essigsäure und Isopropyläther angenommen haben.

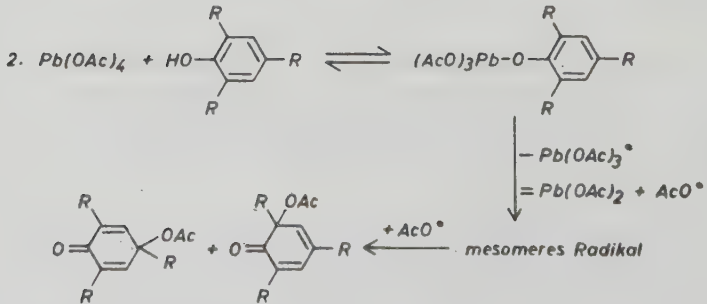
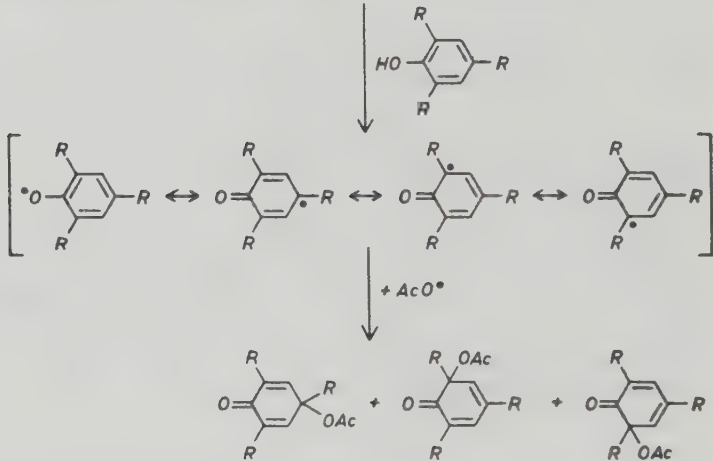
Die Oxydation von p-Alkylphenolen mittels Schwermetallacetaten kann ebenfalls über einen ionischen oder radikalischen Mechanismus formuliert werden. An Hand der eigenen Experimente soll insbesondere unter Berücksichtigung des Lösungsmittels- und des Katalysatoreinflusses versucht werden, beide Mechanismen gegeneinander abzugrenzen.

1. Formulierung eines radikalischen Mechanismus der Phenol-oxydation.

Wessely und Mitarbeiter^{27a, 34)} sowie Cavill und Mitarbeiter⁵³⁾ nehmen für die Oxydation von Alkylphenolen zu chinoliden Verbindungen einen radikalischen Mechanismus an (Schema 6, S.40). Dabei sollen nach Wessely im ersten Schritt aus Bleitetraacetat auf nicht weiter diskutierte Weise Acetoxylradikale entstehen, die das Substrat unter Bildung mesomeriestabilsierter Phenoxylradikale dehydrieren sollen. Die Phenoxylradikale stabilisieren sich im 2. Schritt mit einem weiteren Acetoxylradikal zu Chinolacetaten (Schema 6/1). Nach Cordner und Pausacker⁵¹⁾ könnte sich primär ein Criegee'sches Bleiphenolat bilden, das dann homolytisch in Phenoxylradikal und Bleitriacetatradikal zerfällt (Schema 6/2). Schließlich kann die Lösungsmittelbeteiligung nach Cavill

Schema 6

Radikalischer Mechanismus der Phenoloxydation.



3. Lösungsmittelbeteiligung:



und Mitarbeitern⁵³⁾ ebenfalls über Radikale formuliert werden (Schema 6/3). Als Hauptargument für den radikalischen Mechanismus führt Wessely die Bildung von Dimerisationsprodukten an (z.B. die Isolierung von 4,4'-Diacetoxy-3,3'-dimethylphenol (XXVIII) als Nebenprodukt der Oxydation von o-Kresol³⁴⁾), sowie die Tatsache, daß bei der Oxydation von Mesityl mit Diacetylperoxyd^{27a)} und Benzoylperoxyd⁵⁴⁾ o- und p-Chinol-derivate entstehen. Das letztere Argument dürfte jedoch nicht stichhaltig sein, da Walling und Hodgdon⁵⁵⁾ in kinetischen Untersuchungen gezeigt haben, daß die Reaktion von Acylperoxyden mit Phenolen mit ionischen Mechanismen formuliert werden können.

Die Bildung von chinoliden Verbindungen nach einem eindeutig radikalischen Mechanismus ist durchaus möglich. E. Müller und Mitarbeiter⁵⁶⁾ zeigten, daß bei der Dehydrierung sterisch stark gehinderter Phenole (z.B. 2,4,6-Tri-tert.-butyl-phenol) mit dem Einelektronenoxydationsmittel Kaliumhexacyanoferrat-(III) stabile Phenoxylradikale entstehen, die mit Phenolen in indifferenten Lösungsmitteln unter Bildung instabiler Chinoläther (z.B. XXIX) reagieren. Außerdem hat G. Nowoczek⁵⁷⁾ die Bildung von Tetralin-p-chinol unter der Wirkung von Fenton's Reagenz auf Tetralol-(6) demonstriert.

Tatsächlich wurden Anhaltspunkte für das Auftreten von Radikalen auch in den eigenen Versuchen gefunden. Die gemessenen Radikalsignale können jedoch nicht der Chinolbildung zugeordnet werden, da sie erst nach dem Verbrauch des Oxydationsmittels auftreten (s.o.S.16f). Ausserdem ist ihre Bildung von der Anwesenheit von Sauerstoff abhängig; daher dürfte ihre Entstehung auf Autoxydationsprozesse mit molekularem Sauerstoff zurückzuführen sein. Solche Prozesse verlaufen bekanntlich über radikalische Stufen^{58,59)}. Für die Bildung der chinoliden Substanz selbst kann nach den eigenen Versuchen kein radikalischer Mechanismus angenommen werden, da dann bei der Oxydation von Phenolen mit Schwermetallen, die ihre stabile Wertigkeitsstufe durch Aufnahme eines Elektrons erreichen (Tab.1, S.13), ebenfalls chinolide Substanz entstehen müsste. Dies ist aber nicht der Fall.

2. Formulierung eines ionischen Mechanismus der Phenol- oxydation.

In Analogie zu dem eingangs diskutierten Mechanismus der Glykolspaltung nach Criegee⁴⁹⁾ kann auch bei der Oxydation der Phenole zu chinoliden Verbindungen die Bildung eines Metallphenolats als erster Reaktionsschritt angenommen werden. Diese Phenolate sind nicht isolierbar und sollen unter Bildung eines mesomeriestabilisierten Phenylkations zerfallen, wobei das bindende Elektronenpaar vom Metall übernommen wird. Das mesomere Carboniumion, bei dem das Elektronensextett am Sauerstoff durch Einlagerung von Elektronen aus dem aromatischen Kern aufgefüllt werden kann, stabilisiert sich schließlich durch Reaktion mit einem Anion unter Bildung der chinoliden Verbindung (Schema 7/1a,b,c).

Entsprechend diesem Mechanismus gehört die Reaktion also in die Gruppe von ionischen Oxydationsreaktionen, bei denen nach Levitt⁵⁸⁾ zwei Elektronen vom oxydierten Stoff auf das Oxydationsmittel über ein primäres Addukt beider Partner übertragen werden⁴⁹⁾.

Weitere Argumente für den ionischen Mechanismus der Reaktion resultieren aus den Untersuchungen über den Einfluß des Lösungsmittels, den Einfluß von Substituenten sowie den Einfluß von Katalysatoren auf die Oxydation von p-Alkylphenolen, die im folgenden diskutiert werden.

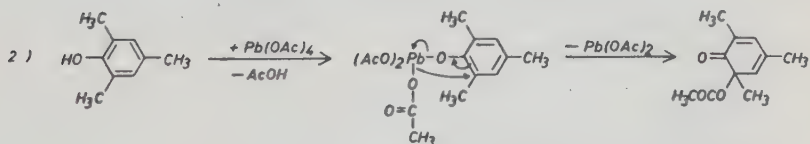
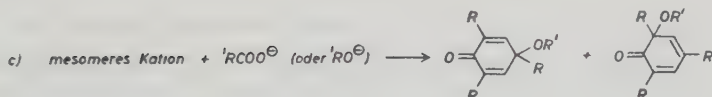
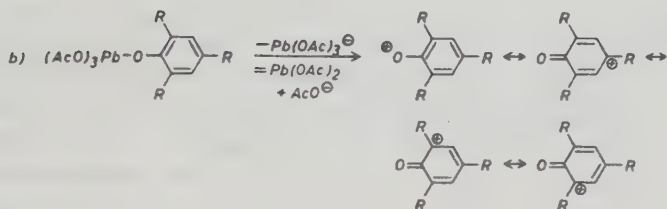
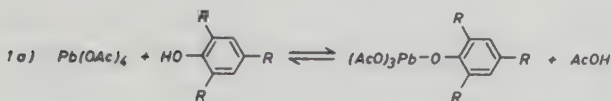
a. Lösungsmiteleinfluß.

Die Ausbeuten an chinolider Substanz sind bei Anwendung von unpolaren Lösungsmitteln wie Benzol oder Chloroform meist wesentlich schlechter als bei Verwendung niederer Fettsäuren, vorzugsweise Eisessig^{34,60,61)}, die als polare Verbindungen ausschließlich Verwendung fanden. Dies stützt eine ionische Bildungsweise der Chinolacetate.

Nur bei der Oxydation von Mesityl^{27a,34)} und 2,4-Dimethylphenol⁴⁸⁾ in Chloroform erhielten F.Wessely und Mitarbeiter

Schema 7

Ionischer Mechanismus der Phenoloxydation.



wesentlich mehr chinolide Substanz als in Eisessig, und zwar die o-Chinolacetate XXXa und XXXb in einer Ausbeute von 91 bzw. 50%. Zur zwanglosen Erklärung dieser hohen Ausbeute kann man annehmen, daß ein primär gebildetes Bleiphenolat über einen intramolekularen zyklischen Mechanismus nach der im Schema 7/2 gezeigten Elektronenverschiebung gleichzeitig in Blei-II-acetat und o-Chinolacetat zerfällt.

Oxydiert man die Phenole wie hier erstmalig beschrieben in Methanol anstelle von Eisessig, so ist die Ausbeute an

p-chinolider Substanz wesentlich erhöht. Diese Ausbeuteerhöhung kann mehrere Gründe haben:

Zum ersten muß das Gleichgewicht der Reaktion 1a, Schema 7, gegenüber der Reaktion in Eisessig nach rechts verschoben sein. Zum zweiten könnte Methanol aktiv an der Reaktion teilnehmen, indem es mit Bleitetraacetat unter Alkoholyse Verbindungen des Typs $\text{Pb}(\text{OAc})_2(\text{OR})_2$ bildet^{31,62)}, die möglicherweise mit Phenolen besser im gewünschten Sinne reagieren. Schließlich ist Methanol nukleophiler als Essigsäure und sollte daher mit dem mesomeren Phenoxyl-Kation leichter unter Bildung der chinoliden Substanz in Reaktion treten (Schema 7/1c). Dieser letztere Einfluß dürfte bestimmend sein, denn das Lösungsmittel ist an der Bildung der Reaktionsprodukte auf jeden Fall beteiligt. Dies zeigt die Isolierung der verschiedenen Äther des Tetralin-p-chinols, je nachdem in welchem Alkohol oxydiert wird. Das Tetralin-p-chinol-acetat entsteht bei der Oxydation von Tetralol-(6) in Methanol neben dem Methyläther nur in geringen Mengen (0,5%). Auf die Beteiligung des Lösungsmittels haben auch Cavill und Mitarbeiter⁵³⁾ hingewiesen, doch läßt der von ihnen formulierte radikalische Mechanismus der Lösungsmittelbeteiligung (s.o.) die günstige Wirkung der hier verwendeten nukleophilen Alkohole nicht erklären.

b. Substituenteneinfluß.

Wie die Glykolspaltung mit Bleitetraacetat⁵¹⁾ (s.o.S.39) unterliegt auch die Phenoloxydation einem Substituenteneinfluß. Die Ausbeute an p-chinolider Substanz ist bei Phenolen vom Typus der p-Hydroxyphenylelessigsäure mit elektronenanziehenden Gruppen im Alkylrest R geringer als bei einfachen Phenolen (Tab.3, S.19). Dies bedeutet, daß die eigentliche Oxydation, die Übernahme von zwei Elektronen durch das Metall, durch diese Substituenten erschwert wird. Der Unterschied ist am auffälligsten bei dem schwächeren Oxydationsmittel Thalliumtriacetat, das selbst unter Bortrifluorid-

Katalyse aus der p-Hydroxyphenylelessigsäure und ihren Estern sowie dem Brenztraubensäurederivat id höchstens Spuren an p-chinolider Substanz zu bilden vermag.

Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit den Befunden von Wessely und Mitarbeitern. Darnach ist die Oxydation von Phenolen durch Bleitetraacetat wesentlich erschwert, wenn elektronenanziehende Substituenten wie die Nitro- oder die Carboxylgruppe in o- oder p-Stellung zur phenolischen Hydroxylgruppe vorhanden sind⁶¹⁾.

Dieser Substituenteneinfluß gibt allerdings keinen eindeutigen Hinweis auf die Bevorzugung des radikalischen oder ionischen Mechanismus, allenfalls könnte man auf einen verschieden schnellen Zerfall eines primär gebildeten Metallphenolats schließen und die Frage möglicherweise durch kinetische Messungen entscheiden.

c. Einfluß von Katalysatoren.

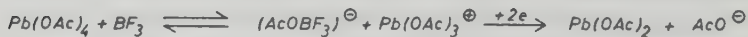
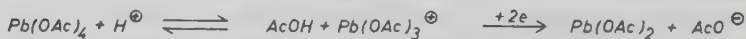
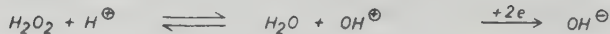
Während die Art des Lösungsmiteileinflusses bereits einen ionischen Mechanismus der Oxydation wahrscheinlich macht, sollte die Betrachtung des Katalysatoreinflusses eine weitere Differenzierung erlauben.

Bei Oxydationsreaktionen, die einem ionischen Mechanismus folgen, werden 2 Elektronen aus dem zu oxydierenden Molekül übernommen, wobei das Oxydationsmittel in ein stabileres Anion oder in ein ungeladenes Molekül übergeht (Schema 8, S.46). Die Reaktion mit dem Substrat ist durch die Gegenwart einer positiven Ladung beim Oxydationsmittel begünstigt. Demgemäß nimmt dessen Oxydationskraft mit der Acidität der Lösung zu⁵⁸⁾.

Bei der Oxydation von Phenolen durch Bleitetraacetat und Thalliumtriacetat ist die Ausbeute an p-chinolider Substanz wesentlich von der Anwesenheit von Bortrifluoridätherat oder p-Toluolsulfonsäure abhängig. Für die Beteiligung dieser sauren Katalysatoren an einem ionischen Mechanismus der Phenoloxydation können zwei Möglichkeiten diskutiert werden: Zum ersten könnte das Oxydationsmittel durch den sauren Kata-

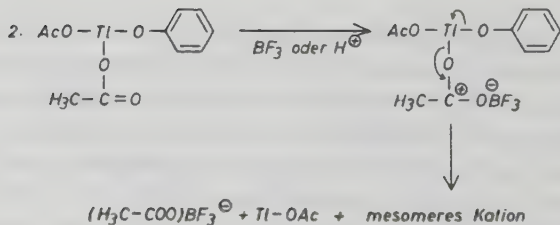
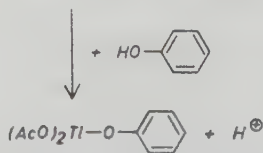
Schema 8

Wirkungsweise von Oxydationsmitteln in saurer Lösung nach Levitt⁵⁸⁾.



Schema 9

Wirkung von sauren Katalysatoren bei der Phenoloxydation.



lysator nach Levitt in stärker oxydierend wirkende positive Ionen übergeführt werden (Schema 8 und 9/1), die primäre Bildung eines Metallphenolats wäre so erleichtert. Zum zweiten könnte der Katalysator den Zerfall dieses Phenolats und damit die eigentliche Oxydation auf die im Schema 9/2 dargestellte Weise beschleunigen.

In analoger Weise wird der Zerfall des Addukts XXVII von Styrol mit Quecksilber-II-acetat in Methanol unter der Wirkung von Bortrifluorid nach Criegee und Mitarbeitern durch Bildung eines stärker dissoziierten "Addukt-Salzes" (XXXI) gedeutet, wobei das positivier^{te}te Quecksilber die Elektronen leichter übernehmen kann⁵³⁾.

Graduelle Unterschiede bei der Oxydation der Phenole in Abhängigkeit vom zugesetzten sauren Katalysator sind dabei leicht zu deuten. Bei der Oxydation von einfachen Phenolen ohne positivierenden Rest R mit Bleitetraacetat genügt dessen Oxydationskraft, um auch ohne Katalysatorzusatz eine maximale Ausbeute an chinolider Substanz zu liefern. Bei der Oxydation mit Thalliumtriacetat werden dagegen erst mit Bortrifluorid-Katalyse nennenswerte Mengen p-chinolider Substanz gebildet. Bei Oxydation der Phenole mit elektronenanziehendem Rest R in der Seitenkette wird in allen Fällen die Ausbeute an p-chinolider Substanz durch Zugabe saurer Katalysatoren wesentlich erhöht. Zur Erzielung einer maximalen Ausbeute ist dabei eine bestimmte Katalysatorkonzentration, d.h. eine Mindestacidität der Lösung notwendig (Tab.7, S.62/3a,b;5a,b).

Auf Grund dieser Ergebnisse kann geschlossen werden, daß die Bildung p-chinolider Substanz bei der Oxydation von Phenolen einem ionischen Mechanismus folgt, es kann jedoch nicht gefolgert werden, daß die Oxydation von Phenolen mit Bleitetraacetat oder Thalliumtriacetat ausschließlich ionische Vorgänge sind. Die Bildung der von Wessely gefundenen Dimerisierungsprodukte kann nur über radikalische Vorstufen erfolgen. Radikalische Mechanismen dürften also in mehr oder weniger großem Umfang mitbeteiligt sein und es ist eine Frage der Reaktionsbedingungen, ob über einen ionischen Mechanismus

die Bildung von Chinolen stattfindet oder ob unter Beteiligung von Radikalen neben geringeren Mengen chinolider Substanz vor allem Dimerisierungsprodukte u.a.m. entstehen.

II. Synthese von Chinolen aus Benzochinon und metallorganischen Verbindungen.

Durch selektive Anlagerung von metallorganischen Verbindungen an eine Carbonylgruppe des p-Benzochinons sollten theoretisch p-chinolide Verbindungen entstehen.

Eine selektive Anlagerung ist jedoch nur schwer zu erreichen. Bereits Bamberger fand, daß bei der Einwirkung von Methylmagnesiumjodid auf p-Xylochinon mehrere Produkte entstehen, die durch Reaktion beider Carbonylgruppen, 1,4-Addition an das konjugierte C=C-C=O-System sowie durch gemischte 1,2- und 1,4-Addition zu erklären sind²⁵⁾. Das p-Chinol XXXII entstand in einer Ausbeute von nur 2,7%. Phenyllithium reagiert nach Crawford²⁶⁾ mit 2,3,5,6-Tetramethyl-benzochinon dagegen bevorzugt unter 1,2-Addition; er erhielt das p-Chinol XXXIII in 15% Ausbeute.

Die bisher beste Ausbeute an p-chinolider Substanz erhielten Siegel und Keckeis mit der variierten Reformatzky-Synthese²³⁾. Die aus Bromessigsäureäthylester dargestellte zinkorganische Verbindung reagiert bevorzugt unter 1,2-Addition mit der Carbonylgruppe und das Reaktionsprodukt wird infolge seiner Unlöslichkeit der weiteren Einwirkung des Reagenzes entzogen. Bemerkenswert sind die in der vorliegenden Arbeit beobachteten Unterschiede in der Ausbeute an p-chinolider Verbindung, je nachdem welcher Bromessigsäureester zur Reaktion eingesetzt wird. Die Ursache dürfte nicht in einer unterschiedlichen Tendenz zur Bildung der zinkorganischen Verbindung zu suchen sein, denn diese bildet sich sowohl mit

dem Äthylester als auch mit dem tert.-Butylester quantitativ. Wahrscheinlich ist der die Ausbeute bestimmende Schritt die Reaktion dieser Verbindung mit p-Benzochinon, und es ist denkbar, daß insbesondere Unterschiede in der Löslichkeit des Addukts für die Ausbeuten ausschlaggebend sind.

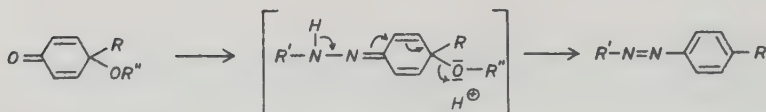
III. Reaktionen p-chinolider Verbindungen.

1. Esterbildung, Esterspaltung und Aromatisierung unter Eliminierung.

In der Diplomarbeit²¹⁾ wurde gezeigt, daß sich das chemische Verhalten der p-Chinole verstehen läßt, wenn man diese als vinyloge 1,2-Ketoalkohole (Acyloine) auffasst und zusätzlich die große Aromatisierungstendenz des chinoliden Systems berücksichtigt. Sowohl die Reaktionen der dargestellten Chinol-Säureester, die unter Erhalt des chinoliden Systems als auch diejenigen, die unter Aromatisierung und Abspaltung eines Substituenten verlaufen, lassen sich zwanglos unter diesen Gesichtspunkt ordnen. Über die früheren Befunde hinausgehend wurde gefunden, daß die alkalikatalysierte Spaltung von Chinolestern mit Carboxymethylseitenketten gegenüber den Estern des Tetralin-p-chinols erschwert ist. Dies ist möglicherweise auf einen induktiven Effekt der Carbonsäureseitenkette zurückzuführen. Es gelingt ferner nicht, weder unter sauren noch unter alkalischen Bedingungen die Carboxylgruppe in der Seitenkette unter Erhalt des chinoliden Systems freizusetzen. In fast allen Fällen -vom leicht verzeifbaren tert.-Butylester abgesehen- tritt Aromatisierung unter Umlagerung ein. Ferner hat sich gezeigt, daß für die Bildung der Azoverbindung aus der Chinol-Säure IVA sowie den höheren Äthern des Tetralin-p-chinols hohe Aciditäten erfor-

derlich sind. Es ist anzunehmen, daß die Protonisierung des als Zwischenstufe anzunehmenden Chinol-Phenylhydrazons (Schema 10) am tertiären Sauerstoffatom teils aus sterischen und teils aus elektronischen Gründen erschwert ist.

Schema 10



2. Aromatisierung unter Umlagerung.

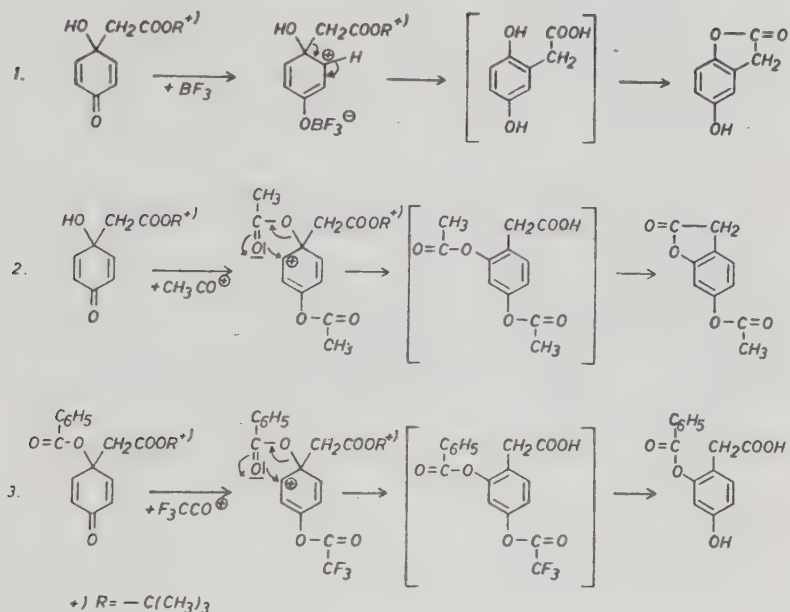
Aromatisierungen unter Umlagerung folgen bei den hier untersuchten Chinol-Säureestern und Chinolester-Säureestern denselben Gesetzmäßigkeiten, die für einfache p-Chinole gelten.

Bei der Umlagerung des Chinol-Säureesters IVd unter Bor-trifluorid-Katalyse wandert der Essigsäurerest, wobei gleichzeitig Verseifung der tert.-Butylester-Gruppierung stattfindet. Die primär entstehende Homogentisinsäure kann nicht isoliert werden und stabilisiert sich wahrscheinlich sofort unter Wasserabspaltung zum Lacton (Schema 11/1).

Bei der Umlagerung in Acetanhydrid/Schwefelsäure wandert dagegen die Sauerstofffunktion. Da diese Wanderung nur bei Chinolestern beobachtet wurde, muß nach Witkop^{4b)} primär eine Acetylierung zum Chinolacetat stattfinden, das sich dann über einen cyclischen intramolekularen Mechanismus umlagert. Doch wird auch hier ein Lacton isoliert, das durch Abspaltung der tert.-Butylestergruppierung und von Essigsäure entstanden

Schema 11

Umlagerung von Chinolen und Chinolestern der p-Hydroxyphenyllessigsäurereihe.



sein muß (Schema 11/2).

Nur bei einer Ausnahme, nämlich beim Tetralin-p-chinol (VIa), wandert bei der Thieleumlagerung der Rest R unter Bildung des Hydrochinonderivates 5,8-Diacetoxytetralin. Witkop nimmt an, daß die tertiäre Hydroxylgruppe sterisch gehindert ist und deshalb die Umlagerung unter Lösung der C-C-Bindung schneller vonstatten geht als deren Acetylierung^{4b)}. Sterische Faktoren, die durch die Natur des Restes R bedingt sind, haben also wesentlichen Einfluß darauf, ob der Rest R oder die Sauerstofffunktion wandert^{4b, 62)}.

Bei der Umlagerung des Chinolbenzoats IVh mit Trifluoracetanhydrid wird keine Laktonbildung beobachtet. Die primär entstehenden Ester der Trifluoressigsäure (Schema 11/3) konnten in mehreren Fällen in Substanz isoliert werden³⁰⁾. Sie zersetzen sich schon mit geringen Feuchtigkeitsspuren, sodaß im vorliegenden Fall nach Sublimation nur das Verseifungsprodukt erhalten werden konnte. Die Isolierung des Benzoessäureesters XXVI nach Reaktion mit Trifluoracetanhydrid ist ein Beweis dafür, daß die Umlagerung der Chinolester intramolekular ohne Lösungsmittelbeteiligung erfolgt.

Es wandert also in saurem Milieu bei Chinolestern die tertiäre Sauerstofffunktion unter Bildung von Resorcinabkömmlingen, bei freien Chinolen dagegen der Alkylrest unter Bildung von Abkömmlingen des Hydrochinons. Wegen der Carbonsäuregruppierung in der Seitenkette tritt jedoch bei Umlagerungen mit Bortrifluorid und mit Schwefelsäure/Acetanhydrid zusätzlich noch Säure- oder Wasserabspaltung unter Bildung von Fünfringlaktonen ein.

Beschreibung der Versuche.

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Mikroanalysen sind von A.Schöller, Kronach/Ofr., und von A.Bernhardt, Mülheim/Ruhr, ausgeführt. Zur Chromatographie wird standardisiertes Aluminiumoxyd der Firma Woelm verwendet.

Zum Nachweis der chinoliden Verbindungen werden folgende Lösungen von 2,4-Dinitrophenylhydrazin verwendet:

1. "DNPH-Reagenz in Glykolmonomethyläther": Gesättigte Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Glykolmonomethyläther (20 mg/ccm).
2. "DNPH-Reagenz in Alkohol/Schwefelsäure": Lösung von 3g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 15 ml konz. Schwefelsäure, 20 ml Wasser und 70 ml 95 proz. Äthanol (30 mg/ccm)⁶⁴⁾.
3. "DNPH-Reagenz in Essigsäure/Schwefelsäure": Lösung von 3g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 15 ml Schwefelsäure, 25 ml Wasser und 65 ml Eisessig (30 mg/ccm).

Wenn nicht anders angegeben, sind alle UV-Spektren mit dem selbstregistrierenden Beckmann-Spektralphotometer DK 2 in Äthanol, alle IR-Spektren auf dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, in Kaliumbromid gemessen⁺⁾ .

Östradiol und Östron verdanken wir der Freundlichkeit von Herrn Professor Dr. K.Junkmann, Schering AG, p-Hydroxyphenylessigsäure und p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure wurden von den Firmen Fluka AG bzw. Dr. T.Schuchardt, München, bezogen, die letztere auch teilweise nach⁶⁵⁾ dargestellt. Isobutylen stellte die BASF, Ludwigshafen, freundlicherweise zur Verfügung.

+) FrI. Schild und FrI. Köhler danke ich für die Aufnahme und die Diskussion der Spektren.

Papierchromatographie.

System B⁺):

Das Chromatographiegefäß ist an den Wänden mit Filtrierpapier ausgekleidet, das die im Bodenteil befindliche hydrophile Phase (250 ml Wasser + 250 ml Äthanol) ansaugt. Dadurch wird eine gleichmäßige Sättigung des Dampfraums gewährleistet. Die mobile Phase, ein Gemisch aus 500 ml Cyclohexan und 125 ml Isooctan, befindet sich in einem Glastrog, der auf einem geeigneten Gestell steht. Sie wird ständig im Gefäß gelassen. 10 Stdn. nach Einbringen der Phasen ist das Gefäß betriebsfertig. Die mit 20-100 γ Substanz beladenen Papierstreifen (Schleicher & Schüll 2043b) werden durch Eintauchen in die mobile Phase bei Raumtemperatur absteigend entwickelt. Die Laufzeit beträgt 5-10 Stdn. je nach Alter des Systems.

System C:

Hydrophile Phase: 250 ml Methanol + 250 ml Wasser; mobile Phase: 625 ml Benzol. Technik wie bei System B.

System D:

Hydrophile Phase wie bei System C; mobile Phase: 625 ml Dekan (Sdp.173⁰). Technik wie bei System B.

System E:

Auf dem Boden des Chromatographiegefäßes befindet sich als mobile Phase ein Gemisch aus Nonan:Benzol:Eisessig (15:5:6). Die mit 20-40 γ Substanz beladenen Papierstreifen (Schleicher & Schüll 2043b) werden darin 4-10 Stdn. aufsteigend entwickelt. Ein gewisser Feuchtigkeitsgehalt der mobilen Phase ist erforderlich, weswegen das Gefäß vor der Inbetriebnahme 2-3 Stdn. offen stehengelassen wird.

System G:

Die mit 20-40 γ Substanz beladenen Papierstreifen (Schleicher & Schüll 2043b) tauchen in die in einem Glasgefäß befindliche Oberphase aus dem Lösungsmittelsystem Benzol:Eisessig:Wasser (4:4:1) und werden 5-14 Stdn. aufsteigend entwickelt. Die

+) Bezifferung der Systeme nach E.Hecker²²⁾.

hydrophile Unterphase befindet sich als Sättigungsphase außerhalb des Glasgefäßes auf dem Boden des Chromatographietopfes.

Besonders in den Systemen E und G sind die R_F -Werte vom Alter des Systems und der Zeitdauer der Entwicklung abhängig. Zu Identifizierungszwecken werden daher stets die Referenzsubstanzen mitlaufen gelassen.

Chinolide Substanzen erkennt man auf dem Papier infolge ihrer intensiven Absorption im durchfallenden UV-Licht, das vorzugsweise aus der Quecksilber-Resonanzlinie 254 mμ besteht (Empfindlichkeit 5γ), Phenole nach Anfärben mit Folin's Reagenz⁶⁶⁾ und Räuchern mit Ammoniakdampf, 1,4-Dihydroxyphe-nylverbindungen reduzieren Folin's Reagenz bereits ohne Ammoniakeinwirkung (Empfindlichkeit < 5γ).

I. Darstellung von p-chinoliden Verbindungen.

1. Oxydation von p-Alkylphenolen mittels Schwermetallacetaten.

a. Bestimmung der p-chinoliden Substanz über Azoverbindungen.

Darstellung der Oxydationsmittel.

Mangan-III-acetat wird nach Christensen⁶⁷⁾ durch Oxydation von Mangan-II-acetat mit Kaliumpermanganat in heißem Eisessig dargestellt. Das Triacetat kristallisiert nach Zugabe von Wasser in Form brauner Kristalle aus.

Kobalt-III-acetat entsteht in Form tiefgrüner Lösungen, wenn man Kobalt-II-sulfat mit äquivalenten Mengen Bleitetraacetat in Eisessig kocht⁶⁸⁾.

Bleitetraacetat: 700 g Mennige werden unter Rühren in ein Gemisch von 600 ml Eisessig und 400 ml Acetanhydrid bei 60-70°

eingetragen. Nach etwa 2 Stdn. ist alles gelöst. Das Tetraacetat kristallisiert beim Abkühlen aus und wird aus Eisessig umkristallisiert. Zur Oxydation wird ein eisessigfeuchtes Präparat verwendet. Von diesem werden zur Gehaltsbestimmung etwa 300 mg in Eisessig gelöst und mit 100 ml einer wässrigen Lösung von 25 g Natriumacetat $\times 3 \text{ H}_2\text{O}$ und 2 g Kaliumjodid versetzt. Das ausgeschiedene Jod wird mit n/10 Natriumthiosulfatlösung titriert. Der Gehalt an $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ liegt um 90%.

Thallium-III-acetat: Käufliches Thallium-III-oxyd wird in Eisessig bei Siedehitze gelöst. Das Thalliumtriacetat scheidet sich beim Erkalten in Form weißer Kristalle aus³³⁾. Der Triacetatgehalt des eisessigfeuchten Produkts, das man zu Oxydationen verwendet, wird wie oben mittels Natriumacetat/Kaliumjodid-Lösung bestimmt. Er liegt bei 90-95%.

Oxydationen.

1 mMol Phenol wird in Eisessig, Methanol oder einem anderen Alkohol gelöst. Zu dieser Lösung wird dann auf einmal und unter Umschütteln die Lösung des Oxydationsmittels in demselben Lösungsmittel gegeben. Der Katalysator wird vor dem Zusammengeben der Reaktionslösungen der Lösung des Oxydationsmittels beigemischt. Die genauen Reaktionsbedingungen sind jeweils in den Tabellen auf Seite 61 ff. verzeichnet.

Zur qualitativen Verfolgung der Oxydation werden dem Reaktionsgemisch in gewissen Zeitabständen etwa 0,2 ml entnommen, mit Eisessig angesäuert und nach Zugabe von Natriumacetat/Kaliumjodid-Lösung auf ausgeschiedenes Jod mit Stärkelösung geprüft.

Nach Verbrauch des Oxydationsmittels werden die 1 mMol-Ansätze mit Eisessig auf ein Volumen von 15 ml gebracht und 10 ml DNPH-Reagenz in Glykolmonomethyläther zugegeben. Die Ansätze in Alkohol werden vorher im Vakuum stark eingeeengt und mit Eisessig wieder aufgenommen. Beim Nachweis der p-

chinoliden Substanz mit DNPH-Reagenz in Alkohol/Schwefelsäure sowie DNPH-Reagenz in Essigsäure/Schwefelsäure werden die Lösungen auf etwa 5 ml eingengt und das Reagenz (7 ml = 210 mg) direkt zugegeben.

Isolierung der Azoverbindungen.

Mit den auf Seite 53 angeführten DNPH-Reagentien werden p-chinolide Verbindungen aus folgenden Phenolen nachgewiesen:

1. Mit DNPH-Reagenz in Glykolmonomethyläther:

Tetralol-(6) (V), Östradiol-17-monoacetat (IXb), 5-Hydroxyindan, p-Kresol, o-Kresol, 2,4-Dimethylphenol, 2,3-Dimethylphenol, p-Hydroxyphenylelessigsäuremethyl- und -äthylester.

2. Mit DNPH-Reagenz in Alkohol/Schwefelsäure:

Tetralol-(6) (in Äthanol und Butanol), p-Hydroxyphenylelessigsäure, p-Hydroxyphenyl-brenztraubensäureäthylester-diäthylacetal.

3. Mit DNPH-Reagenz in Essigsäure/Schwefelsäure:

p-Hydroxyphenyl-brenztraubensäureäthylester-diäthylacetal.

Zur quantitativen Isolierung der Azoverbindung wird nach 24 Stdn. mit Äther und Wasser aufgearbeitet und auf Aluminiumoxyd chromatographiert. Azoverbindungen mit freier Carboxylgruppe in der Seitenkette werden vorher mit Diazomethan verestert. Man verwendet saures Aluminiumoxyd folgender Aktivitätsstufen:

1. Aluminiumoxyd, sauer, Aktivitätsstufe II.

Eluiert wird mit Benzol. In der Front des Eluats erscheinen die Azoverbindungen nach Oxydation von Tetralol-(6), 5-Hydroxyindan, p-Kresol, o-Kresol und 2,4-Dimethylphenol. Anschließend folgt die "Hausbande". Diese besteht aus mindestens 3 gelben Farbstoffkomponenten und tritt auch auf, wenn DNPH-Reagenz für sich allein mit Säure behandelt wird²⁹⁾. Die zweite Azoverbindung bei der Oxydation von p-Kresol mit Bleitetraacetat in Methanol (S. 18) wird nach der Hausbande eluiert.

2. Aluminiumoxyd, sauer, Aktivitätsstufe III.

Als Elutionsmittel dient ein Gemisch von Tetrachlorkohlenstoff und Benzol (2:1). Die Azoverbindung erscheint jeweils nach der gelben Hausbande bei der Oxydation der Phenole Östradiol-17-monoacetat, p-Hydroxyphenyllessigsäure, p-Hydroxyphenyllessigsäuremethyl- bzw. -äthylester.

Die Azoverbindungen aus dem Diäthylacetal des p-Hydroxyphenyl-brenztraubensäureäthylesters werden mit einem Tetrachlorkohlenstoff-Benzol-Gemisch (1:1) eluiert. Nach der Hausbande erscheint die Azoverbindung XVf als rote Bande und nach dieser deren Hydrazon XVg als gelbbraune Bande.

Alle Azoverbindungen werden aus 95 proz. wässrigem Äthanol umkristallisiert. Das Hydrazon XVg lässt sich nur aus Glykolmonomethyläther umkristallisieren.

Bei Oxydation der angeführten Phenole werden die folgenden Azoverbindungen isoliert:

1. Aus Tetralol-(6) (V) das

2,4-Dinitrobenzol-(1-azo-6)-tetralin (XIVa), Schmp. 154-155°

$C_{16}H_{14}N_4O_4$ (326,4) Ber. C 58,89 H 4,32 N 17,17

Gef. 58,86 4,34 17,23

UV: $\lambda_{\max}$ (260), 360, (460) mp, $\epsilon_{\max}$ (8700), 21300, (1087);

IR: $\nu_{(NO_2)}$ 6,55, 7,48 μ .

2. Aus 5-Hydroxyindan das

2,4-Dinitrobenzol-(1-azo-5)-indan (XIVb), Schmp. 166°

$C_{15}H_{12}N_4O_4$ (312,3) Ber. C 57,69 H 3,87 N 17,94

Gef. 57,76 3,92 17,72

UV: $\lambda_{\max}$ (260), 360, (460) mp, $\epsilon_{\max}$ (8700), 20900, (1043);

IR: $\nu_{(NO_2)}$ 6,52, 7,43 μ .

3. Aus Östradiol-17-monoacetat das

2,4-Dinitrobenzol-(1-azo-3)- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrienol-

(17B)-acetat (XIVf), Schmp. 213-214°, identisch mit der bereits beschriebenen Verbindung²⁹⁾.

4. aus p-Kresol das

a. 2,4-Dinitro-4'-methyl-azobenzol (XVa), Schmp. 139°.

$C_{13}H_{10}N_4O_4$	(286,3)	Ber.	C 54,54	H 3,52	N 19,57
		Gef.	54,48	3,36	19,35

UV: $\lambda_{\max}$ (260), 350, (450) μ , $\epsilon_{\max}$ (7680), 22500, (865);

IR: $\nu(NO_2)$ 6,53, 7,43 μ .

b. 2,4-Dinitro-2'-methoxy-4'-methyl-azobenzol (XIVd),
Schmp. 180-182°.

$C_{14}H_{12}N_4O_5$	(316,3)	Ber.	C 53,17	H 3,82	N 17,72
		Gef.	53,63	3,78	17,76

UV: $\lambda_{\max}$ (265), 395 μ , $\epsilon_{\max}$ (7000), 15500; IR: $\nu(NO_2)$ 6,53,

7,45 μ , $\nu(\text{Äthergrupp.})$ 7,95, 9,49, 9,60 μ .

5. Aus 2,4-Dimethylphenol das

2,4-Dinitro-2',4'-dimethyl-azobenzol (XIVe), Schmp. 209°.

$C_{14}H_{12}N_4O_4$	(300,3)	Ber.	C 56,00	H 4,03	N 18,66
		Gef.	55,92	4,02	18,68

UV: $\lambda_{\max}$ (260-265), 360, (450-460) μ , $\epsilon_{\max}$ (7540), 21600,

(1160); IR: $\nu(NO_2)$ 6,53, 7,42 μ .

6. Aus p-Hydroxyphenylessigsäure und deren Methylester der
2,4-Dinitro-azobenzol-essigsäure-(4')-methylester (XVc),
Schmp. 125°.

$C_{15}H_{12}N_4O_6$	(344,3)	Ber.	C 52,33	H 3,52	N 16,27
		Gef.	52,51	3,45	16,32

UV: $\lambda_{\max}$ 341 μ , $\epsilon_{\max}$ 22200; IR: $\nu(\text{CO-Ester})$ 5,73 μ ,

$\nu(NO_2)$ 6,47, 7,42 μ .

7. Aus dem p-Hydroxyphenylessigsäureäthylester der

2,4-Dinitro-azobenzol-essigsäure-(4')-äthylester (XVd),
Schmp. 112°.

$C_{16}H_{14}N_4O_6$	(358,3)	Ber.	C 53,63	H 3,94	N 15,64
		Gef.	53,88	3,82	15,61

UV: $\lambda_{\max}$ (260), 342 m μ , $\epsilon_{\max}$ (8050), 22650; IR: ν (CO-Ester)
5,78 μ , ν (NO₂) 6,45, 7,43 μ .

8. Aus dem p-Hydroxyphenyl-brenztraubensäureäthylester-diäthylacetal das

a. 2,4-Dinitro-azobenzol-brenztraubensäure-(4')-äthylester-diäthylacetal (XVf), Schmp. 97-98°.

$C_{21}H_{24}N_4O_8$	(460,5)	Ber.	C 54,78	H 5,25	N 12,17
		Gef.	54,71	5,13	12,42

UV: $\lambda_{\max}$ (260), 347 m μ , $\epsilon_{\max}$ (7550), 23400; IR: ν (CO-Ester)
5,70 μ , Acetalbanden bei 8,35, 9,6 μ , ν (NO₂) 6,51, 7,43 μ .

b. 2,4-Dinitro-azobenzol-brenztraubensäure-(4')-äthylester-(2,4-dinitrophenylhydrazon) (XVg), Schmp. 193-195°.

$C_{23}H_{18}N_8O_{10}$	(566,5)	Ber.	C 48,77	H 3,20	N 19,78
		Gef.	49,10	3,08	19,50

UV: $\lambda_{\max}$ (266), 358 m μ , $\epsilon_{\max}$ (22500), 45500; IR: ν (NH)
3,12 μ , ν (CO-Ester) 5,86 μ , ν (NO₂) 6,53, 7,43 μ .

9. aus 2,3-Dimethylphenol das

2,4-Dinitro-2',3'-dimethyl-azobenzol (XIVg), Schmp. 141°.

$C_{14}H_{12}N_4O_4$	(300,3)	Ber.	N 18,66
		Gef.	19,24

UV: $\lambda_{\max}$ (260), 350 m μ , $\epsilon_{\max}$ (8460), 20550; IR: ν (NO₂)
6,53, 7,43 μ .

10. Aus o-Kresol das

2,4-Dinitro-2'-methyl-azobenzol (XIVo), Schmp. 150°.

$C_{13}H_{10}N_4O_5$ (286,3) Ber. N 19,57 Gef. N 19,48

UV: λ_{max} (260), 345, (455) m μ , ϵ_{max} (8460), 21400, (808);

IR: $\nu_{(NO_2)}$ 6,53, 7,43 μ .

Tabellen Über Reaktionsbedingungen und Ergebnisse.

d. Oxydation von Tetralol-(6).

Tabelle 5.

Abhängigkeit der Ausbeute an XIVa vom Lösungsmittel, der Konzentration und vom Katalysator bei der Oxydation von 1 mMol Phenol mit Bleitetraacetat (3 Äquivalente aktives Acetoxyl) bei Raumtemperatur.

Lfd.Nr.	Lsg.mittel ccm	BF ₃ -Äth.ccm	Ausbeute %	Schmp.°C
1	Eisessig 8	0,45	18-20	152-154
2	" 200	1,5	20, 17	151-152
3	" 100	--	16	149-150
4	Methanol 25	0,5	38	152-154
5	" 50	0,5	42,5	153-155
6	" 50	--	39	148-150
7	Äthanol 10	0,5	22	153-154
8	n-Butanol 10	0,5	14	151-153

Tabelle 6

Abhängigkeit der Ausbeute an XIVa von der Temperatur bei der Oxydation von 1 mMol Tetralol-(6) mit verschiedenen Mengen Thalliumtriacetat ohne Katalysator in je 5 ccm Eisessig.

Lfd.Nr.	Äquiv.akt. Acetoxyl	Temp.°C	Reaktions- dauer	Ausbeute %	Schmp.°C
1 a	2	25	17 Tage	--	--
b	2	50	13 Stdn.	10	140-150
c	2	80	1 "	10	142-150

Lfd.Nr.	Äquiv.akt. Acetoxyl	Temp. °C	Reaktions- dauer	Ausbeute %	Schmp. °C
2 a	3	80	1,5 Stdn.	18	152-153
b	3	95	3/4 "	16	150-152
3 a	4	50	27 "	10	140-150
b	4	80	6 "	14	148-150
4	5	95	3,5 "	17	148-150

Tabelle 7

Abhängigkeit der Ausbeute an XIVA vom Katalysator und der Temperatur bei der Oxydation von 1 mMol Tetralol-(6) mit $\text{Ti}(\text{OAc})_3$ (3 Äquiv. aktives Acetoxyl) in je 3 ccm Methanol.

Lfd.Nr.	Katalysatormenge	Temp. °C	Reakt. dauer	Ausbeute %	Schmp. °C
1	--		Rückfl. 12 Stdn.	6	140-148
2	AlCl_3 , 1 mMol		" 1 "	0	--
3 a	BF_3 -Äth., 0,1 ml		" 1 "	23	150-153
b	" 0,4 "		" 1/4 "	31/34	151-153
c	" 1,0 "		" 1/4 "	27	152-154
4 a	" 0,5 "	25	5 "	37	140-148
b	" 1,0 "	25	2 "	27	146-153
5 a	p-Toluol-sulfonsre. 0,8 mMol		Rückfl. 1,5 "	14	146-150
b	" 2,5 "		" 1/2 "	25	150-151
c	" 5,0 "		" 1/4 "	17	140-148

Tabelle 8

Abhängigkeit der Ausbeute an XIVA vom Lösungsmittel und der Konzentration bei der Oxydation von 1 mMol Tetralol-(6) mit $\text{Ti}(\text{OAc})_3$ (3 Äquiv. aktives Acetoxyl) bei Raumtemperatur unter Zusatz von 0,5 ml Bortrifluorid-Ätherat als Katalysator.

Lfd.Nr.	Lsg.mittel ccm	Reakt.dauer	Ausbeute %	Schmp. °C
1 a	Eisessig 8	7 Sek.	26	150-151
b	" 50	12 Stdn.	37	148-150
2 a	Methanol 3	5,5 "	37	139-149
b	" 25	9 "	49	150-153
c	" 50	9,5 "	53,56	146-150
d	" 100	18 "	56	146-150
3	Äthanol 10	14 "	26	150-153
4	n-Butanol 10	14 "	26	152-154
5	tert.-But. 10	1/4 "/60°	20	145-150

Tabelle 9

Abhängigkeit der Ausbeute an XIVA von der Temperatur bei der Oxydation von 1 mMol Tetralol-(6) mit versch. Mengen $\text{Ti}(\text{OAc})_3$ in je 3 ml Methanol unter Zusatz von 0,5 ml BF_3 -Ätherat.

Lfde.Nr.	Äquiv.akt. Acetoxyl	Temp. °C	Reaktions- dauer	Ausbeute %	Schmp. °C
1 a	3	4	8 Tage	37	144-150
b	3	25	5,5 Stdn.	37	140-148
c	3	Rückfl.	1/3 "	31	151-153
2	2	"	1/4 "	23	150-152
3	2,7	"	1/4 "	30	140-146
4	4	"	1 "	21	153-154

Tabelle 10

Abhängigkeit der Ausbeute an XIVA von der Konzentration bei der Oxydation von 1 mMol Tetralol-(6) mit $\text{Ti}(\text{OAc})_3$ (3 Äquiv. akt. Acetoxyl) bei Raumtemperatur unter Zusatz von BF_3 -Ätherat.

Lfde.Nr.	Eisessig ccm	BF_3 -Ätherat ccm	Reaktions- dauer	Ausbeute %	Schmp. °C
1	8	0,45	7 Sek.	26	150-151
2 a	10	0,3	8 Stdn.	35	152-154
b	10	0,45	7 "	23	140-145
3	25	0,5	7 "	34	154-155
4	50	0,5	12 "	37	148-150
5 (60°C)	15	0,5	1/2 "	19	142-148
6 (90°C)	3	0,5	1/4 "	7	149-152

Tabelle 11

Abhängigkeit der Ausbeute an XIVA von der Reaktionsdauer bei der Oxydation von Tetralol-(6) mit 3 Äquiv. aktivem Acetoxyl bei Raumtemperatur unter Zusatz von 0,45 ml BF_3 -Ätherat in je 8 ml Eisessig.

Lfde.Nr.	Beendigung der Reaktion nach	Ausbeute in % mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$	Ausbeute in % mit $\text{Ti}(\text{OAc})_3$
1	30 Min.	17	24
2	5 "	16	24
3	2 "	17	24
4	1 "	18	26
5	30 Sek.	16	26
6	15 "	17	25
7	7 "	18	25

2. Oxydationsversuche an anderen Phenolen.

In den folgenden Tabellen 12-20 werden jeweils 1 mMol Phenol mit 3 Äquivalenten aktivem Acetoxyl bei Raumtemperatur unter Zusatz von 0,45 ml Bortrifluorid-Ätherat oxydiert.

Tabelle 12

Ausbeuten an XIVb bei der Oxydation von 5-Hydroxyindan.

Lfd.Nr.	Oxydations- mittel	Lösungsmittel ccm	Reaktions- dauer	Reaktions- Std.n.	Ausbeute %	Schmp. °C
1 a	Pb(OAc) ₄	Eisessig	25	0,1	23	162-164
b	"	Methanol	25	1/2	43	163-166
2 a	Tl(OAc) ₃	Eisessig	25	2	6	163-166
b	"	Methanol	5	3	23	150-156
	"	"	45	5	26	161-164
	"	"	45	14	16	154-164

Tabelle 13

Ausbeuten an XIVf bei der Oxydation von Östradiol-17-mono-acetat.

Lfd.Nr.	Oxydations- mittel	Lösungsmittel ccm	Reaktions- dauer	Reaktions- Std.n.	Ausbeute %	Schmp. °C
1 a	Pb(OAc) ₄	Eisessig	50	1/4	21	200-204
b	"	Methanol	40	1/4	30	190-199
2 a	Tl(OAc) ₃	Eisessig	40	14	9,5	190-202
b	"	Methanol	20	3,5	24	190-200
	"	"	80	14	29	190-199

Tabelle 14

Ausbeuten an XVa bei der Oxydation von p-Kresol.

Lfd.Nr.	Oxydations- mittel	Lösungsmittel ccm	Reaktions- dauer	Reaktions- Std.n.	Ausbeute %	Schmp. °C
1 a	Pb(OAc) ₄	Eisessig	15	1	29	130-138
b	"	Methanol	10	1/4	36	135-137
2 a	Tl(OAc) ₃	Eisessig	15	48	3	137-139
b	"	Methanol	10	14	16	137-139

Tabelle 15

Ausbeute an XIVE bei der Oxydation von 2,4-Dimethylphenol.

Lfde.Nr.	Oxydations- mittel	Lösungsmittel ccm	Reaktions- dauer	Stdn.	Ausbeute %	Schmp. C
1 a	Pb(OAc) ₄	Eisessig	15	1	4	194-205
b	"	Methanol	25	5	17	207-209
2 a	Tl(OAc) ₃	Eisessig	15	3,5	4	201-209
b	"	Methanol	25	14	17	203-209

Tabelle 16

Ausbeute an XVc bei der Oxydation von p-Hydroxyphenylelessig-säure.

Lfde.Nr.	Oxydations- mittel	Lösungsmittel ccm	Reaktions- dauer	Stdn.	Ausbeute %	Schmp. C
1 a	Pb(OAc) ₄	Eisessig	25	1/2 Std.	12	121-124
b	"	Methanol	25	1/2 "	22	121-122
2 a	Tl(OAc) ₃	Eisessig	25	4 Tage	0	--
b	"	Methanol	25	4 "	0	--
3 a +)	Pb(OAc) ₄	Eisessig	25	4 Stdn.	4	122-124
b +)	"	Methanol	25	24 "	1	--

+) ohne Zusatz von Bortrifluorid-Ätherat

Tabelle 17

Ausbeute an XVc bei der Oxydation von p-Hydroxyphenylelessig-säuremethylester.

Lfde.Nr.	Oxydations- mittel	Lösungsmittel ccm	Reaktions- dauer	Stdn.	Ausbeute %	Schmp. C
1 a	Pb(OAc) ₄	Eisessig	25	1 Std.	11	124-125
b	"	Methanol	25	1 "	21	124-125
2 a	Tl(OAc) ₃	Eisessig	25	4 Tage	0	--
b	"	Methanol	25	8 "	0	--
3 a +)	Pb(OAc) ₄	Eisessig	25	16 Stdn.	4	124-125
b +)	"	Methanol	25	1,5 "	2	119-123

+) ohne Zusatz von Bortrifluorid-Ätherat

Tabelle 18

Ausbeute an XVd bei der Oxydation von p-Hydroxyphenylessigsäureäthylester.

Lfde.Nr.	Oxydations- mittel	Lösungsmittel ccm	Reaktions- dauer	Ausbeute %	Schmp. °C
1 a	Pb(OAc) ₄	Eisessig 25	1 Std.	12	110-111
b	"	Methanol 25	1 "	20	109-110
2 a	Tl(OAc) ₃	Eisessig 25	6 Tage	1	108-110
b	"	Methanol 25	8 "	0	--
3 a +)	Pb(OAc) ₄	Eisessig 25	20 Stdn.	4	110-111
b +)	"	Methanol 25	1,5 "	2	107-110

+) ohne Zusatz von Bortrifluorid-Ätherat

Tabelle 19

Ausbeute an XVf bei der Oxydation von p-Hydroxyphenyl-brenztraubensäureäthylester-diäthylacetal.

Lfde.Nr.	Oxydations- mittel	Lösungsmittel ccm	Reaktions- dauer Stdn.	Ausbeute %	Schmp. °C
1 a	Pb(OAc) ₄	Eisessig 25	1/4	5	94-96
b	"	Methanol 25	1/4	16	96-97
2 a	Tl(OAc) ₃	Eisessig 25	24	0	--
b	"	Methanol 25	24	3	92-94

Tabelle 20

Ausbeute an XIVg bei der Oxydation von 2,3-Dimethylphenol.

Lfde.Nr.	Oxydations- mittel	Lösungsmittel ccm	Reaktions- dauer Stdn.	Ausbeute %	Schmp. °C
1 a	Pb(OAc) ₄	Eisessig 25	4	0	--
b	"	Methanol 25	1,5	1,5	141
2 a	Tl(OAc) ₃	Eisessig 25	3,5	0	--
b	"	Methanol 25	6	1	142

Tabelle 21

Ausbeute an XIVc bei der Oxydation von o-Kresol.

Lfde.Nr.	Oxydations- mittel	Lösungsmittel ccm	Reaktions- dauer Stdn.	Ausbeute %	Schmp. °C
1 a	Pb(OAc) ₄	Eisessig 25	2	0	--
b	"	Methanol 25	2	3	149-150
2 a	Tl(OAc) ₃	Eisessig 25	14	0	--
b	"	Methanol 25	14	2	140-145

b. Präparative Darstellung p-chinolider Substanzen.

d. Derivate des Tetralin-p-chinols (VIa).

Tetralin-p-chinol-acetat (VIb).

6 g Tetralol-(6) (0,04 Mol) werden in 350 ml Eisessig gelöst und dazu eine Lösung von 24 g $\text{Ti}(\text{OAc})_3$ (0,06 Mol) in 450 ml Eisessig, die 12 ml BF_3 -Ätherat enthält, gegeben. Nach Stehenlassen über Nacht wird im Vakuum auf 250 ml eingeeengt und mit Wasser, Äther und Bicarbonat aufgearbeitet. Der vom Äther befreite ölige Rückstand wird auf Al_2O_3 sauer, Akt.IV, chromatographiert (2,5 x 150 cm-Säule). Man eluiert mit 1 l Petroläther:Benzol (2:1), dann mit Petroläther:Benzol (1:1). In den Fraktionen 30-60 erscheint wenig Ausgangsmaterial, in den Fraktionen 62-120 (zu je 50 ml) 2 g kristallines Acetat VIb = 24% d. Th. Nach Umkristallisieren aus Äther/Petroläther (30-50°) 1,4 g = 17% d.Th., Schmp. 77-78°. Die Substanz ist in allen Eigenschaften identisch mit Literaturangaben²²⁾.

Tetralin-p-chinol-methyläther (VIc).

1,48 g Tetralol-(6) (10 mMol) und 6,1 g 94 proz. $\text{Ti}(\text{OAc})_3$ (15 mMol) werden in 500 ml Methanol, dem 5 ml BF_3 -Ätherat zugesetzt wurde, gelöst. Nach 8 Stunden Stehen bei Raumtemperatur ist alles Oxydationsmittel verbraucht. Das Methanol wird bei 30° auf ein Volumen von 100 ml eingeeengt und der Rückstand mit Äther, Wasser und Bicarbonat aufgearbeitet. Nach Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein dunkelbraunes Öl, das mit Petroläther (60-70°) bis zur Trübung versetzt und auf Al_2O_3 sauer, Akt.IV, chromatographiert wird (2,5 x 150 cm-Säule). Man eluiert mit 500 ml Petroläther:Benzol (2:1), dann mit 1,6 l Petroläther:Benzol (1:1) und fängt Fraktionen zu je 50 ml auf. Der Gehalt an chinolider Substanz wird durch Chromatographie im System B überprüft.

Fraktions- nummer	Substanzmenge	Beschaffenheit	Identität
1-8	777 mg (43% d.Th)	gelbliches Öl	Äther Vic ($R_F=0,83$)
9	1 "		
10-16	47 "	Gelbe Kristalle ($R_F=0,71$)	Chinon VII
17-32	116 "	ölig	Nebenprod.unbek.Id.
33-37	41 "	ölig	Enthält 13 mg Ace- tat VIb, $R_F=0,51$, (gemäß Bestimmung mit DNPH-Reagenz)
38-40	100 "	Enthält keine chinolide Substanz	

In einem größeren Ansatz werden 17 g Tetralol-(6) mit 69 g 85 proz. $Tl(OAc)_3$ in 3,4 l Methanol unter Zusatz von 40 ml BF_3 -Ätherat oxydiert. Man erhält nach der oben beschriebenen Behandlung ein dunkelbraunes Rohöl, das bei 12 mm destilliert wird. Bei 132-134° gehen 10 g = 49% d.Th. eines schwach gelb gefärbten Öls über. Nach Umkristallisieren aus Petroläther (60-70°) werden farblose Kristalle, Schmp. 42-43°, erhalten.

$C_{11}H_{14}O_2$ (178,2) Ber. C 74,13 H 7,91
Gef. 73,93 7,62

R_F -Werte: System B = 0,83, System D = 0,81.

UV: λ_{max} 235 m μ , ϵ_{max} 12570; in Cyclohexan: λ_{max} (329), 340,5, 353, 366, (373), (395), (423) m μ , ϵ_{max} (9,75), 14,1, 16,7, 14,4, (10,3), (5,1), (0,4); IR: ν (CO-konj.) 5,97 μ , ν (C=C-konj.) 6,06, 6,18 μ .

Die gelben Kristalle aus den Fraktionen 10-16 schmelzen nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 171°. Sie sind in allen Eigenschaften identisch mit dem auf strukturbeweisendem Wege dargestellten<sup>+) 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphtho-
chinon-(5,8) (VII).</sup>

+) Für die freundliche Überlassung der Verbindung danken wir Herrn Dr. H.Endres, MPI für Eiweiß- und Lederforschung, München.

$C_{11}H_{12}O_3$ (192,2) Ber. C 68,74 H 6,29
Gef. 69,10 6,30

R_F -Werte: System B = 0,71, System D = 0,65.

UV: $\lambda_{\max}$ 273, 365 m μ , $\epsilon_{\max}$ 17200, 410; IR: $\nu_{(CO-Chinon)}$ 5,95, 6,06 μ , $\nu_{(C=C-konj.)}$ 6,13, 6,23 μ , $\nu_{(Äther)}$ 8,18 μ .

Tetralin-p-chinol-äthyläther (VIId).

Zu einer Lösung von 22 g Tetralol-(6) (0,15 Mol) in 250 ml Äthanol wird eine Lösung von 120 g 92 proz. $Pb(OAc)_4$ (0,27 Mol) in 1,4 l Äthanol, die 40 ml BF_3 -Ätherat enthält, gegeben. Nach 5 Stdn. Rühren wird im Vakuum auf 500 ml eingeeengt und mit Wasser, Äther und Bicarbonat aufgearbeitet. Der vom Äther befreite ölige Rückstand wird über Al_2O_3 sauer, Akt.III (3,5 x 120 cm-Säule) chromatographiert. Nach Elution mit Petroläther (60-70°):Benzol (2:1) werden in den Fraktionen 3-46 3,4 g eines schwach gelb gefärbten Öls, das gemäß Umsetzen mit DNPH-Reagenz reinen Äthyläther darstellt, erhalten (Ausbeute 12% d.Th.). Die schwache Gelbfärbung lässt sich weder durch Chromatographie auf Kieselgel (enthält 23% Methanol, Elution mit Petroläther 60-70°) noch durch Destillation bei 12 Torr (150-170° Badtemperatur) beseitigen. Das Öl schmilzt bei etwa 5°.

$C_{12}H_{16}O_2$ (192,3) Ber. C 74,97 H 8,39
Gef. 74,71 8,32

R_F -Wert im System D = 0,91.

UV: $\lambda_{\max}$ 235,5 325 m μ , $\epsilon_{\max}$ 12950, 56; IR: $\nu_{(CO-konj.)}$ 5,99 μ
 $\nu_{(C=C-konj.)}$ 6,09, 6,19 μ .

Tetralin-p-chinol-n-butyläther (VIE).

30 g Tetralol-(6) (0,2 Mol) werden in 200 ml Butanol gelöst und unter Rühren schnell eine Lösung von 120 g 95 proz. $Pb(OAc)_4$ (0,27 Mol) in 1,4 l Butanol (wasserfrei!), das 40 ml BF_3 -Ätherat enthält, zugegeben. Zur Isolierung wird wie oben beim Äthyläther verfahren mit der Ausnahme, daß mit Pe-

troläther: Benzol (3:1) eluiert wird. Die Butylätherfraktionen (3-20) werden bei 3 Torr destilliert, wobei bei 120° 4,2 g (9,5% d.Th.) eines schwach gelb gefärbten Öls übergehen.

$C_{14}H_{20}O_2$ (220,3) Ber. C 76,33 H 9,15
Gef. 76,18 9,21

R_F -Wert im System D = 0,97.

UV: $\lambda_{\max}$ 235 m μ , $\epsilon_{\max}$ 12500; IR: ν (CO-konj.) 5,98 μ ,

ν (C=C-konj.) 6,09, 6,19 μ .

B. 17 β -Acetoxy- und 17-Oxo-östra-p-chinol-(10 β)-methyläther.

17 β -Acetoxy-östra-p-chinol-(10 β)-methyläther (VIIIc).

Zu einer Lösung von 1 mMol Östradiol-17-monoacetat (314 mg) in 30 ml Methanol wird auf einmal eine Lösung von 1,5 mMol $Pb(OAc)_4$, die 0,5 ml BF_3 -Ätherat enthält, gegeben. Nach 10 Minuten wird auf 10 ml eingeeengt und mit Wasser, Äther und Bicarbonat aufgearbeitet. Das Rohöl wird auf Al_2O_3 sauer, Akt.IV (1 x 120 cm-Säule), chromatographiert. Nach 500 ml Vorlauf, der etwa 60 mg Harz enthält, erscheint die kristalline Substanz in den Fraktionen 10-20 (je 50 ml). Ausbeute 110 mg Rohprodukt (32% d.Th.), nach Umkristallisieren aus Petroläther (60-70°) sowie 55 proz. wässrigem Methanol liegt der Schmelzpunkt bei 152-154°. Die Drehung in Dioxan ($c = 1,85$) beträgt $[\alpha]_D^{21} -44,3^\circ$.

$C_{21}H_{28}O_4$ (344,4) Ber. C 73,23 H 8,19
Gef. 73,08 8,26

R_F -Wert im System B = 0,87.

UV: $\lambda_{\max}$ 240 m μ , $\epsilon_{\max}$ 12100; in Cyclohexan: $\lambda_{\max}$ (330), 340,5, 354, 367, (380), (395) m μ , $\epsilon_{\max}$ (12,5), 17,3, 19,9, 17,4, (12,1), (5,6); IR: ν (CO-Ester) 5,77 μ , ν (CO-konj.) 5,95 μ , ν (C=C-konj.) 6,10, 6,20 μ .

In den Fraktionen 22-25 werden 4 mg einer gelben Substanz.

erhalten, die nach Umkristallisieren aus Cyclohexan bei 193° schmilzt. Das UV-Spektrum ist dem des Chinons VII (s.o.S.68) sehr ähnlich, sodaß der Verbindung die Konstitution eines 3-Methoxy-1,4-dioxo- $\Delta^{2,5(10)}$ -östradienol-(17 β)-acetat (X) zukommen dürfte.

UV: $\lambda_{\max}$ 274 m μ , $\epsilon_{\max}$ 15550; IR: ν (CO-Ester) 5,77 μ , ν (CO-Chinon) 5,95, 6,06 μ , ν (C=C-konj.) 6,23 μ , ν (Aryläther) 8,18 μ .

17-Oxo-östrap-chinol-(10 β)-methyläther (XII).

3 mMol Östron (810 mg) werden in 120 ml wasserfreiem Methanol gelöst und dazu eine Lösung von 4,2 g Pb(OAc)₄ (3,7 Äquivalente aktives Acetoxyl) in 60 ml Methanol, die 1,5 ml BF₃-Ätherat enthält, im Laufe einer halben Stunde unter starkem Rühren zutropfen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wird das braune Rohöl auf Al₂O₃ sauer, Akt.IV (1,5 x 120 cm-Säule), chromatographiert. Nach Elution mit Benzol:Petroläther (60-70°) (2:1) werden in den Fraktionen 1-40 280 mg Harz erhalten, das 150 mg Methyläther enthält (Bestimmung über die Azoverbindung XVIII). Diese 280 mg werden auf Kieselgel (mit 10% Methanol-Gehalt) rechromatographiert. Man eluiert mit Benzol:Petroläther (60-70°) (2:3) und erhält in den Fraktionen 26-44 110 mg eines gelben Harzes. Nach Umsetzung mit DNPH-Reagenz in Glykolmonomethyläther sind hierin 70% der gesuchten chinoliden Substanz enthalten (R_F-Wert in System B = 0,75). Es gelingt nicht, durch Umkristallisieren mit verschiedenen Lösungsmittelkombinationen (Äther/Petroläther, Aceton/Wasser, Methanol/Wasser) eine kristalline Substanz zu erhalten. Das Produkt fällt ölig aus, eine weitere Anreicherung an chinolider Substanz tritt nicht ein.

V. p-Chinolide Verbindungen der p-Hydroxyphenylelessigsäurereihe.

4-Acetoxy-4-carbmethoxymethyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) (IVe).

Zur Darstellung des p-Hydroxyphenylelessigsäuremethylesters wird zu einer Lösung von 5,5 g p-Hydroxyphenylelessigsäure in Äther ätherische Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung gegeben. Der Überschuß Diazomethan wird mit Eisessig zerstört, der Äther entfernt und der Rückstand in 400 ml Eisessig aufgenommen.

Zu dieser Lösung des Methylesters wird dann eine Lösung von 35 g $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (84%, entspricht 1,8 mMol pro mMol Phenol) in 900 ml Eisessig, die 14 ml BF_3 -Ätherat enthält, auf einmal gegeben. Nach einer Stunde wird stark eingeengt, vom Niederschlag zentrifugiert und mit Wasser, Äther und Bicarbonat aufgearbeitet. Das Rohöl wird über Al_2O_3 sauer, Akt.IV (2,5 x 150 cm-Säule) chromatographiert. Man eluiert mit 1 l Benzol:Petroläther (60-70°) (2:1), mit 1 l Benzol, dann mit Benzol:Chloroform (3:1) und fängt Fraktionen zu je 60 ml auf.

Fraktionsnummer Substanzmenge Beschaffenheit, Identität

Vorlauf 1 l	130 mg	Harz
1-30	--	
31-63	966 "	ölig, IVe und Ausgangsmat.
64-82	60 "	Harz, keine chinolide Subst.

Nach Ausbeutebestimmung mit DNPH-Reagenz enthalten die Öle aus den Fraktionen 31-63 630 mg chinolide Substanz (8% d.Th.) Dieses Rohprodukt wird bei 60°, 0,05 Torr sublimiert.

1. Sublimation: hellgelbe Flüssigkeit, δ_{max} 11400 bei 237,5 mp.
2. " : gelbliche Kristalle, " 11900 "
3. " : farblose " " 12000 "
(Schmp. 47-48°)

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (224,2) Ber. C 58,93 H 5,39
Gef. 58,94 5,38

R_F -Wert in System B = 0,21.

UV: λ_{max} 237,5 mp, ϵ_{max} 12000; IR: $\nu_{(\text{CO-Ester})}$ 5,72 μ ,

$\nu_{(\text{CO-konj.})}$ 5,95 μ , $\nu_{(\text{C=C-konj.})}$ 6,10 μ .

4-Acetoxy-4-carbäthoxymethyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) (IVf).

a. p-Hydroxyphenyl-essigsäureäthylester:

5 g p-Hydroxyphenylessigsäure werden mit 8 ml Alkohol, 6 ml Benzol und 0,11 ml konz. Schwefelsäure 5 Stdn. am Wasserabscheider erhitzt. Dann wird mit Bicarbonatlösung gewaschen und nach Trocknen mit Natriumsulfat bei 3 Torr destilliert. Sdp.₃ = 151-153°. Ausbeute = 88% d.Th.

b. Oxydation zum Chinol IVf:

Ausgehend von 2,2 g p-Hydroxyphenylessigsäureäthylester wird nach Oxydation mit $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ in Eisessig unter denselben Bedingungen wie für die Darstellung des Methylesters IVe (s.o.) beschrieben, ein Rohöl mit 10% chinolider Substanz erhalten. Nach Chromatographie und Sublimation wie oben fällt der Äthylester IVf in Form weißer Kristalle vom Schmelzpunkt 37-38° an. Ausbeute 160 mg = 5,5% d.Th.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_5$	(238,2)	Ber.	C 60,50	H 5,92
		Gef.	60,74	6,17

R_F -Wert im System B = 0,42.

UV: λ_{max} 238 m μ , ϵ_{max} 12400; in NaOH: λ_{max} 251, (280-290) m μ , ϵ_{max} 12200, (3610); in Cyclohexan: λ_{max} (320), 334, 347, 360, 370, (388), (405) m μ , ϵ_{max} (7,4), 9,6, 12,5, 14,4, 12,5, (9,2), (4,5); IR: $\nu(\text{CO-Ester})$ 5,7-5,75 μ , $\nu(\text{CO-konj.})$ 5,96 μ , $\nu(\text{C=C-konj.})$ 6,10, 6,20 μ .

Oxydation der p-Hydroxyphenylessigsäure.

5 g p-Hydroxyphenylessigsäure werden mit 30 g $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ in insgesamt 1 l Methanol unter Zusatz von 10 ml BF_3 -Ätherat oxydiert. Zur Isolierung des Methyläthers IVj aus dem sauren Rohöl werden folgende Methoden angewendet:

1. Extraktion der sauren Anteile mit Bicarbonat. Dadurch gelingt es, die chinolide Substanz von 20% auf etwa 40% anzureichern. Zur Ausbeutebestimmung wird mit Schwefelsäure und DNPH-Reagenz versetzt und die saure Azoverbindung XVb mit Diazomethan zu XVc verestert.

2. Chromatographie des Rohöls über Kieselgel ist ungenügend, da in mehreren auseinanderliegenden Fraktionen chinolide Substanz nachgewiesen werden kann und nur eine maximale Anreicherung auf 26% eintritt.
3. Nach Chromatographie der Rohöle über Perlonpulver und Elution mit Methanol-Wasser-Gemisch beträgt die maximale Anreicherung nur 35%.

Es gelingt in keinem Fall aus den angereicherten Fraktionen durch Hochvakuumsublimation bei 0,02 Torr sowie durch Umkristallisieren kristalline Substanz zu erhalten.

8. Isolierung eines Chinolderivates mit Brenztraubensäureseitenkette.

Diäthylacetal des (1-Methoxy-4-oxo- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienyl)-brenztraubensäure-Äthylesters (IIIb).

1. p-Hydroxyphenyl-brenztraubensäure-Äthylester:

10 mmol (1,8 g) p-Hydroxyphenylbrenztraubensäure werden am Wasserbad mit 8 ml Benzol, 8 ml Alkohol und 1 ml mit Salzsäuregas gesättigtem Alkohol zum Sieden erhitzt und während 2 Stunden 12 ml Lösungsmittel abdestilliert. Es wird noch zweimal das Gemisch aus Benzol, Äthanol und HCl zugegeben und insgesamt 25 ml Lösungsmittel abdestilliert. Der vom Lösungsmittel befreite Destillationsrückstand enthält kein Ausgangsmaterial (R_F -Wert im System G = 0,2) sondern hauptsächlich den Äthylester (R_F -Wert im System G = 0,84) und wird ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

2. p-Hydroxyphenyl-brenztraubensäure-Äthylester-diäthylacetal:

Zur Acetalbildung wird der rohe Äthylester entsprechend der Claisen'schen Methode⁴³⁾ in einem Gemisch aus 5 ml absolutem Äthanol, 5 ml Orthoameisenester und 3 ml mit Salzsäuregas gesättigtem absoluten Äthanol (45% HCl) in der Kälte gelöst und 4 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach dieser

Zeit ist der Äthylester praktisch quantitativ in das Acetal (R_F -Wert im System G = 0,92) übergegangen. Äthanol und überschüssiger Orthoameisenester werden im Vakuum abdestilliert und der teerige Rückstand über Al_2O_3 sauer, Akt.III (5 x 20 cm-Säule) durch Elution mit Benzol gereinigt. Man erhält 1,97 g Rohprodukt (71% d.Th.). Nach Umkristallisieren aus Äther weiße Kristalle vom Schmelzpunkt $104-105^{\circ}$.

$C_{15}H_{22}O_5$ (282,3) Ber. C 63,81 H 7,86
Gef. 63,70 7,85

R_F -Wert im System G = 0,92.

UV: λ_{max} 225, 277, (284) m μ , ϵ_{max} 8650, 7960, (6690);
in NaOH: λ_{max} 243, 293,5 m μ , ϵ_{max} 11520, 2440; IR: ν (OH-Phe-
nol) 2,95 μ , ν (CO-Ester) 5,78 μ , ν (Acetal) 8,3, 9,5 μ .

3. Diäthylacetal des (1-Methoxy-4-oxo- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienyl)-brenztraubensäure-Äthylesters (IIIb):

Die Lösung von 3 g Diäthylacetal des p-Hydroxyphenyl-brenztraubensäure-Äthylesters in 50 ml Methanol wird auf einmal unter Umschütteln mit einer Lösung von 9 g $Pb(OAc)_4$ (94%, entsprechend 3,8 Äquivalenten aktivem Acetoxyl), die 3,8 ml BF_3 -Ätherat enthält, versetzt. Nach 30 Min. wird im Vakuum (12 Torr) bei 25° Badtemperatur auf ein Volumen von 100 ml eingengt und mit Wasser, Äther und Bicarbonat aufgearbeitet. Das nach Abdestillieren des Äthers verbleibende Öl aus 5 solchen Ansätzen (insges. 17 g) wird über Al_2O_3 sauer, Akt.IV (2,5 x 120 cm-Säule), chromatographiert. Man eluiert mit Benzol:Petroläther (60-70 $^{\circ}$) (1:1) und erhält in den Fraktionen 1-60 (je 50 ml) 9 g eines braunen Öls, das nach Ausbeutebestimmung über die Azoverbindung XVf 2,7 g chinolide Substanz IIIb enthält. Diese 9 g Rohöl werden über Al_2O_3 sauer, Akt.IV (2,5 x 120 cm-Säule), rechromatographiert. Elutionsfolge: Benzol:Petroläther (1:1), Benzol:Petroläther (2:1) (ab Fraktion 55), Benzol:Petroläther (4:1) (ab Fraktion 100). Es werden Fraktionen zu je 50 ml aufgefangen und die Anteile an chinolider Substanz in den einzelnen Fraktionen

papierchromatographisch in System D ermittelt.

Fraktionsnummer	Substanzmenge	Beschaffenheit	Identität
6- 14	960 mg	ölilig	nicht chinolid
15- 22	635 "	ölilig, teilw. krist.	Öl + IIb
23-106	2460 "	kristallin	IIb
107-110	50 "	Harz	nicht chinolid

Die 2,46 g aus den Fraktionen 23-206 werden dreimal aus Petroläther (60-70°) umkristallisiert und man erhält 1,5 g (9% d.Th.) vom Schmelzpunkt 73-74°.

$C_{16}H_{24}O_6$ (312,4) Ber. C 61,52 H 7,75
Gef. 61,62 7,45

R_F -Wert im System D = 0,71.

UV: $\lambda_{\max}$ 226 m μ , $\epsilon_{\max}$ 14000; in Cyclohexan: $\lambda_{\max}$ (320), (332), 344, 358, 378, (383), (400) m μ , $\epsilon_{\max}$ (6,1), (9,1), 13, 15,5, 15,1, (9,1), (4,5); IR: ν (CO-Ester) 5,73 μ , ν (CO-konj.) 5,97 μ , ν (C=C-konj.) 6,13, 6,24 μ , ν (Acetal) 8,5, 9,7 μ .

2. Darstellung von p-Chinolen durch Reformatzky-Synthese.

a. Darstellung der Bromester:

Bromessigsäurephenylester.⁴⁾

72 g (0,23 Mol) Triphenylphosphit (in Analogie zur Darstellung von Triäthylphosphit⁶⁹⁾ aus Phosphortrichlorid, Phenol und Diäthylanilin in 79% Ausbeute erhalten; Sdp._{0,5} 165-167° und 29,2 g Bromessigsäure (0,21 Mol) werden unter Rühren auf 100° erhitzt. Nach 15 Min. setzt unter Entwicklung

+) in Analogie zu einer Vorschrift⁴¹⁾ zur Darstellung des Trifluoressigsäure-phenylesters.

von weißen Dämpfen eine exotherme Reaktion ein. Unter Kühlung wird bei 100° gehalten und nach Abklingen der Reaktion noch 2 Stdn. bei 100° gerührt. Anschließend wird bei 12 Torr über eine Kolonne destilliert. Bei $80-81^{\circ}$ gehen 15 g eines stark sauren Öls und bei 130° 15 g Bromessigsäurephenylester über. Nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 0° weiße Kristalle, Schmp. $32-33^{\circ}$ (nach der Literatur⁷⁰): 32°).

Bromessigsäure-pyranyl-(2)-ester nach⁴⁰.

0,1 Mol Bromessigsäure werden mit 0,2 Mol Dihydropyran und 2 mg p-Toluolsulfonsäure bei Raumtemperatur gerührt, wobei die Temperatur auf 40° steigt. Nach 1 Stunde ist keine freie Säure mehr vorhanden. Es wird 3 Stdn. mit Kaliumcarbonat gerührt und über festem Kaliumcarbonat destilliert. Dabei tritt Spaltung unter Bildung von Bromessigsäure ein.

Bromessigsäure-tert.-butylester⁴².

100 g Bromessigsäure (0,72 Mol), 100 ml Äther, 5 ml konz. Schwefelsäure und etwa 120 ml Isobutylen (1,5 Mol), das zur besseren Dosierung mit Hilfe von Aceton/Trockeneis verflüssigt wurde, werden über Nacht in einer Bierflasche geschüttelt. Die Flasche wird in Eis/Kochsalz geöffnet, der Inhalt gründlich mit starker wässriger Natronlauge (250 ml Wasser, 250 g Eis, 70 g NaOH) geschüttelt und die wässrige Lösung zweimal ausgeäthert. Nach Abdestillieren des Äthers wird das Öl über festem Kaliumcarbonat bei 14 Torr destilliert. Ausbeute 101 g = 72% d.Th. (67% nach⁴²), Sdp.₁₄ $61-62^{\circ}$

Brommalonsäure-di-tert.-butylester⁴².

Wird in Analogie zum Bromessigsäure-tert.-butylester dargestellt. Ausbeute 57% d.Th., Sdp.₁₁ $115-120^{\circ}$.

b. Reformatzky-Reaktion.

4-Hydroxy-4-carbäthoxymethyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) (IVc).

Nach der Vorschrift von Siegel und Keckeis wird aus 10 g Bromessigsäureäthylester und 8 g Zink in siedendem Äther zunächst eine Lösung der zinkorganischen Verbindung hergestellt, bei 0° eine Lösung von 3 g Benzochinon zutropfen gelassen und die Zinkadditionsverbindung mit Wasser von 85° hydrolysiert. Aus der wässrigen Lösung wird ein Öl extrahiert, das auf Al_2O_3 sauer, Akt.IV (1,5 x 120 cm-Säule) chromatographiert wird. Man eluiert mit 400 ml Benzol, dann mit 1 l Benzol:Chloroform (3:1) und fängt Fraktionen zu je 40 ml auf. In den Fraktionen 17-30 werden 960 mg kristallines Produkt erhalten, das nach Umkristallisieren aus 5 ml Tetrachlorkohlenstoff bei 74-75° schmilzt.

R_F -Wert im System B = 0,05, im System C = 0,67.

UV: λ_{max} 225,5 m μ , ϵ_{max} 13300; in Cyclohexan: λ_{max} 319, 332, 345, 359, 375, (383), 402, (433) m μ , ϵ_{max} 7,6, 8,9, 10,8, 12,8, 11,6, (8,4), 4,7, (1,0); IR: $\nu_{(OH)}$ 3,05 μ , $\nu_{(CO-Ester)}$ 5,80 μ , $\nu_{(CO-konj.)}$ 5,98 μ , $\nu_{(C=C-konj.)}$ 6,17 μ .

4-Hydroxy-4-(carbo-tert.-butyloxy-methyl)- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) (IVd).

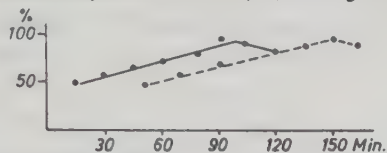
40 g Zink in Form leichter Späne, die mit verdünnter wässriger Salzsäure, Wasser, Äthanol und Äther gewaschen und mit etwas Jod durch Erhitzen im Vakuum aktiviert wurden, werden in 500 ml absolutem Äther suspendiert. Nach Zugabe von 56 g Bromessigsäure-tert.-butylester und einiger Tropfen ätherischer Grignard-Lösung wird unter starkem Rühren zum Sieden erhitzt. Die Bildung der zinkorganischen Verbindung wird durch Titration des löslichen Zinks mit Trilon B⁷¹⁾ verfolgt. Nach bestimmten Zeiten werden je 0,2 ml aus der Reaktionslösung entnommen, das ausgefallene Zinkhydroxyd mit verdünnt wässriger Schwefelsäure gelöst und nach Neutralisation mit Ammoniak und Zugabe einiger Tropfen Pufferlösung gegen Erio-

Abbildung 2

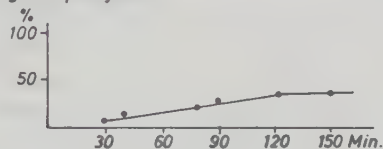
Bildung der zinkorganischen Verbindung aus verschiedenen Brom-
estern. Abszisse: Zeit in Minuten

Ordinate: Prozentgehalt an löslichem Zink

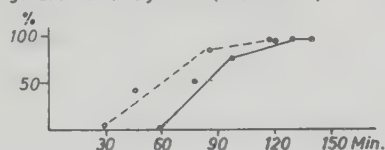
1. Bromessigsäureäthylester nach 23) (—) und eig.Vers.(---)



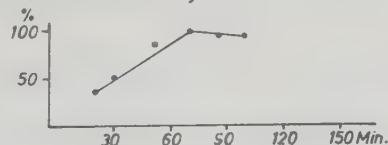
2. Bromessigsäurephenylester



3. Bromessigsäure-tert. butylester (2 Versuche)



4. Brommalonsäure-di-tert. butylester



chromschwarz T titriert (Umschlag von Weinrot nach Blau). Bei Entnahme von 0,2 ml Probelösung wurde ein Verbrauch von 13 ml 0,01 m Trilon B (Komplexon III) - Lösung einem quantitativen Umsatz entsprechen. (Vergl. Abbildung 2).

Man erhält nach 40 Min. einen Verbrauch von 0,3 ml Tr.B-Lösung

55 "	6,5 "
65 "	9,0 "
75 "	10,6 "
90 "	12,5 "
110 "	12,6 "

Nach 2 Stdn. wird die Lösung auf $0-5^{\circ}$ gekühlt und eine Suspension von 32 g Benzochinon in 200 ml Äther nach und nach zugegeben, wobei alsbald ein kristalliner Niederschlag ausfällt. Es wird noch 1 Std. gerührt, der Niederschlag abfiltriert und mit Äther gewaschen. Dieser wird dann portionsweise in etwa 400 ml Wasser, das $85-90^{\circ}$ heiß ist, eingetragen, wobei sofort Hydrolyse unter Abscheidung von Zinkhydroxyd eintritt. Vom Zinkhydroxyd wird heiß filtriert und die wässrige Lösung 3 x ausgeäthert. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein kristalliner Rückstand, der aus einem Gemisch von 60 ml Tetrachlorkohlenstoff und 100 ml Petroläther ($30-50^{\circ}$) umkristallisiert wird. Ausbeute 37 g = 57% d.Th., Schmp. $60-63^{\circ}$. Zur Analyse wird eine Probe auf Al_2O_3 neutral, Akt.IV, mit Benzol chromatographiert und anschließend umkristallisiert. Der Schmelzpunkt liegt dann bei $62-63^{\circ}$.

$C_{12}H_{16}O_4$ (224,3) Ber. C 64,27 H 7,19
Gef. 64,29 7,11

R_F -Wert im System B = 0,22, im System C = 0,78.

UV: λ_{max} 225, 339 m μ , ϵ_{max} 13480, 23,1; in Cyclohexan:
 λ_{max} 331, 345, 359, 374, (383), 401 m μ ; ϵ_{max} 10,2, 12,6, 14,5,
12,4, (8,9), 4,5; IR: $\nu(OH)$ 2,91, 2,98 μ , $\nu(CO-Ester)$
5,82 μ , $\nu(CO-konj.)$ 5,96 μ , $\nu(C=C-konj.)$ 6,15, 6,20 μ .

Reformatsky-Reaktion mit Bromessigsäure-phenylester.

Bei der Reaktion von 13 g Phenylester mit 10 g Zink in 100 ml Äther gemäß der für den Tert.-Butylester angegebenen Vorschrift sind nach 150 Min. erst 40% Zink in Lösung gegangen. Bei längerem Kochen nimmt der Zinkgehalt langsam wieder ab. Es wird deshalb nach 170 Min. auf 0° gekühlt und eine ätherische Lösung von 4 g Benzochinon zugegeben. Nach Zersetzung der Zinkadditionsverbindung in heißem Wasser werden aus der wässrigen Lösung mit Äther nur 800 mg harziges Produkt extrahiert. Chromatographie auf Al_2O_3 sauer, Akt.IV

(1,5 x 100 cm-Säule) mit Benzol als Elutionsmittel liefern in den Fraktionen 1-5 320 mg reines Phenol. Die folgenden Fraktionen 6-70 enthalten keine chinolide Substanz, wie durch Papierchromatographie und Umsetzen mit DNPH-Reagenz festgestellt wird. Die wässrige Lösung wird vom Wasser befreit und mit DNPH-Reagenz umgesetzt. Nach Aufarbeitung mit Wasser und Äther wird mit Diazomethan behandelt, doch kann nach Chromatographie auf saurem Al_2O_3 keine Azoverbindung isoliert werden.

Reformatsky-Reaktion mit Brommalonsäure-di-tert.-butylester.

30 g Brommalonester und 15 g Zinkspäne reagieren in siedendem absolutem Benzol (100 ml) unter Zusatz von einigen Tropfen Grignard-Lösung nach 60 Min. quantitativ (Abbild. 2). Es wird auf 0° gekühlt und eine ätherische Lösung von 10 g Benzochinon zugegeben. Nach 2 Stdn. wird der Niederschlag abfiltriert und in heißem Wasser zersetzt. Aus der wässrigen Lösung werden mit Äther nur 2,9 g eines harzigen Produktes extrahiert, das nach Umsetzen mit DNPH-Reagenz keine chinolide Substanz enthält. Nach Chromatographie auf Kieselgel, das 10% Methanol enthält, und Elution mit Essigester werden 2 g reines Hydrochinon isoliert.

Reformatsky-Reaktion mit 3-Brommethyl-1,4-benzoxazinon (XX).

Das Bromoxazinon XX reagiert mit Zink in siedendem Äther nicht. Erst in Toluol als Lösungsmittel werden maximal 5% Zink in Lösung nachgewiesen. Nach Zugabe von Benzochinon und Zersetzen des Zinkadditionsproduktes, können mit Äther nur 20 mg (ausgehend von 1,5 g Oxazinon) harziges Produkt extrahiert werden. p-Chinolide Substanz kann mit DNPH-Reagenz auch in der wässrigen Lösung nicht nachgewiesen werden.

II. Reaktionen der dargestellten p-chinoliden Verbindungen.

1. Reaktionen, die unter Erhalt des chinoliden Systems verlaufen.

a. Reaktionen an der tertiären Hydroxylgruppe.

4-Acetoxy-4-carbäthoxymethyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) (IVf).

1 mMol (197 mg) des Chinol-Säureesters IVc (Darstellung S. 78) werden in 1,9 ml Pyridin gelöst und nach Zugabe von 1,9 ml Acetanhydrid 5 Stdn. bei 50° gehalten. Es wird in Eiswasser gegossen und mit Äther und Bicarbonat aufgearbeitet. Der vom Äther befreite Rückstand kristallisiert spontan. Ausbeute 235 mg Rohprodukt = 98% d.Th., nach dreimaliger Sublimation bei 65°, 0,1 Torr, 205 mg = 86%, Schmp. 37-38°. Die Substanz ist in allen organischen Lösungsmitteln außer Petroläther und Cyclohexan leicht löslich. Im System Tetrachlorkohlenstoff:Methanol:Wasser (10:5:3) beträgt der Verteilungskoeffizient 1. Sie ist in allen Eigenschaften identisch mit dem durch Oxydation von p-Hydroxyphenylelessigsäure-äthylester in Eisessig dargestellten Produkt (S. 73).

4-Acetoxy-4-(carbo-tert.-butyloxy-methyl)- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) (IVg).

6,8 g Tert.-Butylester IVd (Darstellung S. 78) werden mit 50 ml Pyridin und 30 ml Acetanhydrid über Nacht stehengelassen und dann zur vollständigen Umsetzung noch 2 Stdn. bei 50° gehalten. Nach Aufarbeitung mit Wasser, Äther und Bicarbonat und Abdestillieren des Äthers wird der kristalline Rückstand aus Methanol:Wasser (17:7) umkristallisiert. Ausbeute 6,4 g = 79% d.Th., Schmp. 76-77°. Zur Analyse wird noch aus Äther/Petroläther (30-50°) umkristallisiert.

$C_{14}H_{18}O_5$	(266,3)	Ber.	C 63,15	H 6,81
		Gef.	63,28	6,78

R_F -Wert im System B = 0,78.

UV: $\lambda_{\max}$ 238,5, 342 m μ , $\epsilon_{\max}$ 11630, 21,5; in Cyclohexan:
 $\lambda_{\max}$ (308), (320), (335), 342, 360, 374, (385), (403) m μ ,
 $\epsilon_{\max}$ (4,1), (5,0), (7,8), 11,3, 13,5, 12,5, (9,0), (4,5);
 IR: ν (CO-Ester) 5,70, 5,75 μ , ν (CO-konj.) 5,96 μ ,
 ν (C=C-konj.) 6,12, 6,20 μ .

4-Benzoxo-4-(carbo-tert.-butyloxy-methyl)- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexa-
 dienon-(1) (IVh).

4,5 g Tert.-Butylester Ivd (0,02 Mol), 5,7 g (4,2 ml, 0,04 Mol) Benzoylchlorid und 30 ml absolutes Pyridin werden über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Nach 15 Stdn. ist auf dem Chromatogramm (System B) kein Ausgangsmaterial (R_F = 0,22) mehr nachzuweisen. Es wird in 100 ml Eiswasser gegossen, der Niederschlag abfiltriert, in 50 ml 10 proz. Sodalösung aufgeschlämmt und 1 Std. kräftig gerührt. Nach Filtrieren und Neutralwaschen wird der Rückstand aus 90 ml Tetrachlorkohlenstoff:Petroläther (60-70°) (1:2) umkristallisiert. Ausbeute 5,5 g = 84% d.Th., Schmp. 106-108°. Zur Analyse wird noch aus Methanol:Wasser (20:1) sowie aus Äther umkristallisiert. Der Schmelzpunkt liegt dann bei 108-109°.

$C_{19}H_{20}O_5$	(328,4)	Ber. C 69,50	H 6,14
		Gef. 69,73	6,22

R_F -Wert im System B = 0,88.

UV: $\lambda_{\max}$ 236,5 m μ , $\epsilon_{\max}$ 26400; in Cyclohexan: $\lambda_{\max}$ (302), 332, 347, 360, 375, (388), (405) m μ , $\epsilon_{\max}$ (35), 10,3, 13, 15, 13,5, (9,8), (5,0); IR: ν (CO-Ester) 5,81 μ , ν (CO-konj.) 5,99 μ , ν (C=C-konj.) 6,14, 6,26 μ .

Tetrahydro-pyran-yl-(2)-Äther des 4-Hydroxy-4-(carbo-tert.-
 butyloxy-methyl)- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) (IVi).

10,2 g Tert.-Butylester Ivd und 8 mg p-Toluolsulfonsäure (1/1000 Äquivalent) werden in 48 ml 2,3-Dihydropyran gelöst. Nach 15 Stdn. ist papierchromatographisch kein Ausgangsmate-

rial ($R_F = 0,22$, System B) mehr nachzuweisen. Die Lösung wird mit 2 g Natriumbicarbonat 3 Stdn. gerührt, das Dihydropyran abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen und vom Bicarbonat filtriert. Der vom Äther befreite bereits kristalline Rückstand wird aus Petroläther (30-50°) umkristallisiert. Ausbeute 13,3 g = 94% d.Th., Schmp. 76-77°.

$C_{27}H_{24}O_5$	(308,4)	Ber. C	66,21	H	7,85
		Gef.	66,56		7,76

R_F -Wert im System B = 0,90.

UV: λ_{max} 228 m μ , ϵ_{max} 11400; in Cyclohexan: λ_{max} (320), (332), 345, 359, 372, (385), (400) m μ , ϵ_{max} (5,7), (8,5), 12, 14,3, 12,7, (9,1), (4,4); IR: ν (CO-Ester) 5,79 μ , ν (CO-konj.) 5,99 μ , ν (C=C-konj.) 6,14 μ , Acetalbanden um 10 μ .

Spaltung der Chinolester.

Es werden je 0,02 mMol der Chinolester-Säureester IVe,f,g,h in 0,5 ml Methanol gelöst und verschiedene Mengen 0,1 n Kaliumcarbonatlösung in Methanol zugegeben. Der Grad der Umsetzung wird durch Papierchromatographie im System C überprüft. Nach den in der Tabelle 4, S.30 genannten Zeiten ist alles Ausgangsmaterial verschwunden.

In einem präparativen Ansatz werden 1/2 mMol (120 mg) des Äthylester-Acetats IVf in 14 ml Methanol gelöst und 4,5 ml 0,1 n K_2CO_3 -Lösung in Methanol (etwa 0,8 Äquivalente K_2CO_3) zugegeben. Nach 40 Stdn. Stehen bei Raumtemperatur im Dunkeln ist in der Dunkelbraun gefärbten Lösung papierchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen. Es wird mit Eisessig neutralisiert, das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand auf Al_2O_3 sauer, Akt.IV (1 x 120 cm-Säule), chromatographiert. Man eluiert mit Benzol (bis Fraktion 8), dann mit Benzol:Chloroform (3:1) und fängt Fraktionen zu je 50 ml auf. In den Fraktionen 3-6 werden 17 mg Harz erhalten, die gemäß Ausbeutebestimmung über die Azoverbindung XVd 6 mg = 5% Ausgangsmaterial (R_F -Wert im System B = 0,42) enthalten.

In den Fraktionen 11-16 (66 mg) werden durch Papierchromatographie zwei chinolide Substanzen nachgewiesen (System C: $o,67$ = Äthylester IVc und $R_F = 0,38$ = Methylester IVb). Um die Identität dieser Verbindungen, insbesondere diejenigen der Substanz mit $R_F = 0,38$ sicherzustellen, werden die 66 mg mit DNPH-Reagenz umgesetzt. Nach Chromatographie und Umkristallisation aus Äthanol werden 15 mg = 12% d.Th. einer sehr unscharf schmelzenden Azoverbindung erhalten (Schmp. $102-110^{\circ}$). Chromatographie im Eisessigsystem E zeigt, daß ein Gemisch zweier Verbindungen vorliegt und daß der intensive Fleck ($R_F = 0,54$) der Azoverbindung XVc, der nur schwach ausgeprägte ($R_F = 0,64$) der Azoverbindung XVd zuzuordnen ist. Bei der Umesterung entsteht also überwiegend das 4-Hydroxy-4-carb-methoxymethyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) (IVb).

b. Reaktionen in der Seitenkette.

Verseifung der Chinol-Säureäthyl- und -methylester.

Bei Verseifungsversuchen im Säuren werden jeweils $0,02$ mMol Chinol-Säureäthylester IVc in 1 ml Lösungsmittel (Eisessig, Eisessig/Wasser, Aceton/Wasser oder Dioxan/Wasser) gelöst und nach Zusatz von verschiedenen Mengen p-Toluolsulfonsäure ($0,005-0,04$ mMol) oder Schwefelsäure bei Raumtemperatur stengelassen. Bei Verwendung von Ionenaustauschern werden 50 mg Dowex 50/ H^+ zugegeben und in 1 ml Eisessig:Wasser (1:2) magnetisch gerührt. Die Reaktionsansätze werden von Zeit zu Zeit papierchromatographisch in den Systemen C und G überprüft.

Alkalische Verseifungen werden ebenfalls mit $0,02$ mMol chinolider Substanz ausgeführt. Die Verbindung (Äthylester IVc, Methylester IVe) wird in 1 ml 50 proz. wässrigem Dioxan gelöst und mit verschiedenen Mengen $1/10$ n Kaliumcarbonatlösung in Dioxan:Wasser (1:1) versetzt. Die Umsetzungen werden papierchromatographisch in den Systemen C und G überprüft.

Kaliumsalz des 4-Hydroxy-4-carboxymethyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) (IVa).

5,6 g (0,025 Mol) tert.-Butylester IVd werden mit 40 g eisessiggewaschenem Dowex 50/H⁺ in 200 ml Eisessig etwa 4 Stdn. intensiv gerührt. Die Dauer der Reaktion hängt von der Intensität des Rührens ab. Nach dieser Zeit ist gemäß Papierchromatographie im System G nur noch wenig Ausgangsmaterial vorhanden. Es wird vom Ionenaustauscher abfiltriert, der Eisessig im Vakuum bei 30° entfernt und der Rückstand im Exsiccator 2 Tage über NaOH-Plättchen stehengelassen. Das zähflüssige Harz (4,4 g) wird dann in 100 ml Äthanol gelöst und mit der äquivalenten Menge Kaliumhydroxyd, das in Äthanol gelöst wurde, versetzt. Nach Einengen der Lösung auf 20 ml können 3,69 g Kaliumsalz der Säure IVa abfiltriert werden (71% d.Th.). Zum Umkristallisieren wird das Kaliumsalz in wenig Wasser gelöst, mit absolutem Äthanol versetzt bis eine 96 proz. wässrig-alkoholische Lösung vorliegt und unter Zusatz von Tierkohle 5 Min. gekocht. Nach Einengen werden weiße Kristalle vom Schmelzpunkt 187-188° erhalten.

$C_8H_7O_4K$	(206,2)	Ber.	C 46,59	H 3,42	K 18,96
		Gef.	46,70	3,27	19,06

R_F-Wert im System G = 0,45.

UV: $\lambda_{\max}$ 225 mp, $\epsilon_{\max}$ 10750; in HCl + Äthanol: $\lambda_{\max}$ 225 mp, $\epsilon_{\max}$ 12700; in NaOH: $\lambda_{\max}$ 225 mp, $\epsilon_{\max}$ 9450;

IR: ν (CO-konj.) 5,97 μ , ν (C=C-konj.) 6,13 μ , ν (CO-Carboxylat) 6,25 μ , ν (OH) breite Bande zwischen 3,1 und 3,8 μ .

Lakton des 1-Carboxymethylen- Δ^2 -cyclohexen-ol-(6)-on-(4) (XXI).

5,2 g Benzoat IVh (Darstellung S. 83) = 15 mMol werden mit 45 g Dowex 50/H⁺ in 100 ml Eisessig 8 Stdn. intensiv gerührt. Es wird vom Austauscher abfiltriert, der Eisessig im Vakuum entfernt und der harzige Rückstand auf Kieselgel, das mit 10% Methanol beladen ist, chromatographiert (2 x 50 cm-Säule). Man eluiert mit 800 ml Benzol, dann mit Benzol:Chlo-

roform (1:1) bis Fraktion 60, schließlich mit Chloroform und fängt Fraktionen zu je 50 ml auf.

Fraktionsnummer	Substanzmenge	Beschaffenheit	Identität
1-3	23 mg	Harz	
4-11	97 "	Kristalle	Ausgangsmat.
12-15	--	--	--
16-58	2000 "	Kristalle	XXI
59-76	270 "	Harz ($R_F=0,1$, 0,48 Syst.C)	Versch.pheno- liche Verb.

Die kristalline Substanz aus den Fraktionen 16-58 schmilzt nach Umkristallisieren aus Äthanol und Sublimation bei 90° , 0,2 Torr, bei $102-103^{\circ}$. Sie ist chromatographisch einheitlich.

$C_8H_6O_3$ (150,1) Ber. C 64,00 H 4,03 O 31,97
Gef. 64,19 4,13 32,05

Molekulargewichtsbestimmung nach Rast: 186; durch Dampfdruckerniedrigung: 167.

R_F -Wert im System C = 0,66, im System G = 0,79.

UV: λ_{max} 268 m μ , ϵ_{max} 16250; in NaOH: λ_{max} 247, 293 m μ ,
 ϵ_{max} 12900, 2740; IR: $\nu(CO)$ 5,74 mit Vorbande bei 5,54 μ ,
 $\nu(CO-konj.)$ 5,93 μ , $\nu(C=C-konj.)$ 6,06 μ .

Im IR-Spektrum sind mindestens zwei Carbonylbanden zu erkennen. Das Hauptmaximum im UV-Spektrum liegt bei 268 m μ , also wesentlich langwelliger als bei chinoliden Verbindungen. Mit Alkali entsteht das Spektrum eines stabilen Phenolats, das dem Alkalispektrum der p-Hydroxyphenylelessigsäure sehr ähnlich ist:

Verbindung XXI: λ_{max} 247, 293 m μ , ϵ_{max} 12900, 2740;
p-Hydroxyphenylelessig- λ_{max} 243, 295 m μ , ϵ_{max} 10120, 2500.
säure

Dieser Befund steht in Einklang mit der experimentellen Erfahrung, daß Chinonmethide mit nukleophilen Reagentien unter 1,6-Addition an das konjugierte System zu Derivaten des p-Hydroxybenzylalkohols reagieren. Die Verschiebung der langwelligigen Bande von 295 m μ (p-Hydroxyphenylelessigsäure) auf 293 m μ (XXI) kann mit einer Substitution durch eine OH-

Gruppe in Benzylstellung erklärt werden. Eine ähnliche Verschiebung ist beim Übergang vom Spektrum des Toluols (262 m μ) zu dem des Benzylalkohols (258,5 m μ) zu beobachten. Die Bildung eines Derivates der isomeren 2,4-Dihydroxyphenylelessigsäure aus XXI mit Alkali kann auf Grund der Extinktion von 2740 ausgeschlossen werden, da das in Alkali gemessene Spektrum des Laktons der 2,4-Dihydroxyphenylelessigsäure eine maximale Extinktion von 4050 bei 297 m μ aufweist.

Reduktion mit Zink in Eisessig:

0,01 mMol XXI werden in 1 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 20 mg Zinkstaub bei Raumtemperatur magnetisch gerührt. Nach 4 Stdn. wird im System G chromatographiert. XXI ($R_F = 0,79$) ist verschwunden, ein Fleck mit $R_F = 0,41$, der identisch mit authentischer p-Hydroxyphenylelessigsäure ist, tritt als Hauptreaktionsprodukt auf.

2,4-Dinitrophenylhydrazon:

160 mg rohes Lakton XXI aus der Mutterlauge werden in Äthanol in der Wärme gelöst und 10 ml DNPH-Reagenz in Alkohol/Schwefelsäure zugegeben. Es fällt sofort eine gelbe Verbindung aus, die nach 2 Stdn. abfiltriert, mit 80 proz. wässrigem Äthanol säurefrei gewaschen und aus Nitromethan:Benzol (1:1) zweimal umkristallisiert wird. Ausbeute 350 mg = 95% d.Th., Schmp. 243-244 $^{\circ}$ unter Zersetzung.

$C_{14}H_{10}O_6N_4$	(330,3)	Ber.	C 50,92	H 3,05	N 16,97
		Gef.	50,95	3,04	16,83

UV: $\lambda_{\max}$ 268, 387 m μ , $\epsilon_{\max}$ 16400, 29800; IR: $\nu_{(NH)}$ 3,03 μ , $\nu_{(CO-Lakton)}$ 5,71 μ .

c. Versuche zur Kettenverlängerung unter Erhalt des chinoliden Systems.

Modellansatz:

Zur Bereitung einer Kaliumalkoholatlösung werden 390 mg Kaliumstückchen in 5 ml Äther suspendiert und die äquivalente

Menge absolutes Äthanol zutropfen gelassen. Nach einigen Stunden Rückfluß löst sich das Metall, Kaliumalkoholat scheidet sich zum Teil aus. Nach Zugabe der äquivalenten Menge Oxalsäurediäthylester (1,1 ml in 3 ml Äther) bei 10° wird unter Eiskühlung eine Lösung von 10 mMol Benzoat IVh oder Pyranyläther IVi in absolutem Äther zutropfen gelassen. Unter Braunfärbung der Lösung scheidet sich ein Niederschlag aus. Dieser wird abfiltriert und mit 50 proz. wässriger Essigsäure zersetzt. Es wird in keinem Fall neue p-chinolide Substanz erhalten oder nachgewiesen. Als Reaktionsprodukte können nur phenolische Verbindungen sowie Benzoesäure (bei Reaktion mit dem Benzoesäureester IV h) festgestellt werden.

2. Reaktionen, die unter Aromatisierung verlaufen.

a. Aromatisierung unter Eliminierung eines Substituenten.

Die bei der Reaktion der p-chinoliden Verbindungen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin entstehenden Azoverbindungen wurden auf den Seiten 57-61 beschrieben.

b. Aromatisierung unter Umlagerung.

Lakton der 2-Hydroxy-4-acetoxyphenyl-essigsäure (XXIVb).

3 g des tert.-Butylesters IVd werden mit 12 ml Acetanhydrid, das 16 mg Schwefelsäure enthält, versetzt. Die Reaktion äußert sich in Selbsterwärmung und Gelbfärbung der Lösung. Nach 12 Stdn. wird mit Eis, Bicarbonat und Äther aufgearbeitet. Der nach Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand wird nacheinander aus Methanol:Wasser (1:1), Methanol und Äther umkristallisiert. Es werden 500 mg reine Verbindung (20 % d.Th.) vom Schmelzpunkt 124° erhalten.

$C_{10}H_8O_4$ (192,2) Ber. C 62,50 H 4,20
Gef. 62,77 4,15

R_F -Wert im System B = 0,52, im System C = 0,92.

UV: $\lambda_{\max}$ 271,5, 277,5 μ , $\epsilon_{\max}$ 1580, 1440; in NaOH: $\lambda_{\max}$ 297 μ ,
 $\epsilon_{\max}$ 4380; IR: ν (CO-Lakton) 5,52 μ , ν (CO-Ester) 5,74 μ .

Acetylierung des Laktone der 2,4-Dihydroxyphenyl-essigsäure.

10 mg Lakton XXIVa (Vergl.S.37) vom Schmp. 175-177° (R_F -Wert im System C = 0,45) werden mit 1 ml Acetanhydrid und 2 mg Schwefelsäure 2 Tage stehengelassen. Nach Aufarbeitung werden 6 mg Kristalle erhalten, Schmp. 122° (aus Äther). Die Substanz ist in allen Eigenschaften identisch mit der oben aus dem Chinol IVD erhaltenen.

Lakton der 2,5-Dihydroxy-phenyllessigsäure (Homogentisin-säurelaktone (XXVa)).

4 g des tert.-Butylesters IVD werden in 180 ml Äther gelöst und nach Zugabe von 20 ml Bortrifluorid-Ätherat 1 Std. gekocht. Die Lösung wird dann mit Wasser und Bicarbonat aufgearbeitet, der Äther nach dem Trocknen mit Natriumsulfat entfernt und der Rückstand bei 140°, 0,05 Torr sublimiert. Das Sublimat wird aus Äther und zweimal aus Wasser umkristallisiert, wobei 340 mg = 10% d.Th. reines Lakton vom Schmelzpunkt 186-187° erhalten werden.

R_F -Wert im System C = 0,36, im System G = 0,66.

UV: $\lambda_{\max}$ 233, 292,5 μ , $\epsilon_{\max}$ 4400, 2480; in NaOH: kein stabiles Spektrum; IR: ν (OH) 3,00 μ , ν (CO-Lakton) 5,66 μ .

Die Daten des isomeren Laktone XXIVa sind vergleichsweise:

R_F -Wert im System C = 0,45, im System G = 0,70.

UV: $\lambda_{\max}$ 280,5 μ , $\epsilon_{\max}$ 2475; in NaOH: $\lambda_{\max}$ 297 μ , $\epsilon_{\max}$ 4050; IR: ν (OH) 3,02 μ , ν (CO-Lakton) 5,66 μ .

Lakton der 2-Hydroxy-5-acetoxy-phenyllessigsäure (XXVb) durch Acetylierung des Homogentisinsäurelaktone.

104 mg XXVa werden mit 10 ml Acetanhydrid und 18 mg konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 2 Tagen wird mit Eis, Äther und Bicarbonat aufgearbeitet und der Reaktionsrückstand aus Äther umkristallisiert. Ausbeute 76 mg (56% d.Th.), Schmp. 92-93°.

$C_{10}H_8O_4$	(192,2)	Ber.	C 62,50	H 4,20
		Gef.	62,34	4,15

R_F -Wert im System B = 0,43, im System C = 0,90.

UV: $\lambda_{\max}$ 225, 276, 282 m μ , $\epsilon_{\max}$ 5800, 1416, 1240; in NaOH: kein stabiles Spektrum; IR: ν (CO-Lakton) 5,49 μ , ν (CO-Ester) 5,70 μ .

2-Benzoxo-4-hydroxy-phenyllessigsäure (XXVI).

630 mg (2 mMol) des Benzoats IVh werden in 4 ml Trifluoracetanhydrid gelöst und der Rückstand bei 140°, 0,02 Torr sublimiert. Das Sublimat wird in Methanol gelöst und Methylenchlorid zugegeben. Aus der zunächst klaren Lösung scheiden sich nach 4 Stdn. 60 mg = 12% d.Th. weiße Kristalle ab. Der Schmelzpunkt liegt bei 170-171°.

$C_{15}H_{12}O_5$	(272,3)	Ber.	C 66,17	H 4,55
		Gef.	65,90	4,66

R_F -Wert im System C = 0,24, im System G = 0,60.

UV: $\lambda_{\max}$ 227, 276, (282) m μ , $\epsilon_{\max}$ 21400, 3620, (3400); in NaOH: $\lambda_{\max}$ (235), 294 m μ , $\epsilon_{\max}$ 22200, 3500; IR: ν (OH-Phenol)²,95 μ , ν (CO-Benzooat) 5,86 μ , ν (COOH-Schulter) 5,83 μ .

Verseifung mit 50 proz. wässrigem Alkali:

Nach 2 Stdn. ist die Substanz mit R_F = 0,6 (System G) vollständig in die Substanz mit R_F = 0,1 übergegangen. Das gleiche Reaktionsprodukt entsteht bei der analogen Behandlung des 2,4-Dihydroxyphenyllessigsäure-Laktone XXIVa.

Zusammenfassung.

Die Oxydation von p-Alkylphenolen mit Schwermetallaceta-
ten wird am Tetralol-(6) eingehend untersucht und gefunden,
daß

1. p-chinolide Substanz bei der Oxydation mit Bleitetraace-
tat und Thalliumtriacetat entsteht, nicht aber bei der
Oxydation mit anderen Schwermetallacetaten wie Quecksil-
ber-II-acetat, Mangan-III-acetat und Kobalt-III-acetat.
Das Bleitetraacetat liefert gegenüber Thalliumtriacetat
in fast allen Fällen die höheren Ausbeuten an p-chinoli-
der Substanz.
2. das Lösungsmittel an der Reaktion beteiligt ist. In Es-
sigsäure entstehen p-Chinolacetate, in Alkoholen die
entsprechenden p-Chinoläther.
3. bei Anwendung von Bortrifluorid-Ätherat als Katalysator
die Ausbeute an p-chinolider Substanz auf über das Dop-
pelte ansteigt.

Die gesammelten neuen Erkenntnisse werden zur Darstellung
der folgenden bisher nicht beschriebenen Derivate p-chinoli-
der Verbindungen ausgenutzt:

Tetralin-p-chinol-methyl-, -äthyl-, -butyläther; 17 β -Acet-
oxy-östra-p-chinol-(10 β)-methyläther; 4-Acetoxy-4-carbmeth-
oxymethyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) und 4-Acetoxy-4-carbäth-
oxymethyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1); Diäthylacetal des
(1-Methoxy-4-oxo- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienyl)-brenztraubensäure-
äthylester.

Die varierte Reformatzky-Synthese mit p-Benzochinon und
Bromessigestern erweist sich als besonders geeignet zur Dar-
stellung von Derivaten der Chinol-Säure 4-Hydroxy-4-carboxy-
methyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1), deren tert.-Butylester in
einer Ausbeute von 60% erhalten wird.

Die Spaltung der Chinolester unter Freisetzung der Chinole
gelingt durch basenkatalysierte Umesterung mit Kaliumcarbonat
in Methanol nur in schlechten Ausbeuten.

Die Verseifung der Methyl- und Äthylestergruppierungen in der Seitenkette unter Erhalt des chinoliden Systems ist nicht möglich. Dagegen kann der tert.-Butylester 4-Hydroxy-4-(carbo-tert.-butyloxy-methyl)- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) unter milden sauren Bedingungen quantitativ zur Chinol-Säure 4-Hydroxy-4-carboxymethyl- $\Delta^{2,5}$ -cyclohexadienon-(1) verseift werden. Die analoge Verseifung des Benzoats dieses tert.-Butylesters führt dagegen in anormaler Reaktion zu dem Derivat eines Chinonmethids, dem Lakton des 1-Carboxymethylen- Δ^2 -cyclohexen-ol-(6)-ons-(4).

Die tertiäre Hydroxylgruppe der dargestellten p-Chinole kann in üblicher Weise verestert und mit 2,3-Dihydropyran veräthert werden.

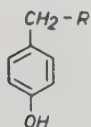
Die Carbonylgruppe der dargestellten p-chinoliden Verbindungen reagiert mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in saurer Lösung unter Aromatisierung und Eliminierung der tertiären Sauerstofffunktion zu den entsprechenden Azoverbindungen.

An drei p-chinoliden Verbindungen, die sich von der p-Hydroxyphenyllessigsäure ableiten, wird die Aromatisierung unter Umlagerung im sauren Milieu untersucht und gefunden, daß je nach dem einwirkenden Agens entweder der Rest R oder die Sauerstofffunktion wandert. Als Sekundärreaktion wird Wasserabspaltung unter Laktonbildung beobachtet.

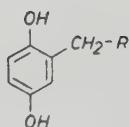
In der Diskussion wird gezeigt, daß die Bildung p-chinolider Verbindungen bei der Oxydation von p-Alkylphenolen einem ionischen Mechanismus folgt. Radikalische Mechanismen können nur an der Bildung von Nebenprodukten beteiligt sein. Die Reaktionsweisen der p-chinoliden Verbindungen lassen sich verstehen, wenn man sie als vinyloge 1,2-Ketoalkohole auffasst und die große Aromatisierungstendenz des chinoliden Systems berücksichtigt.

Durch die hier vorgelegten Untersuchungen sind die p-Chinole des Tyrosinstoffwechsels bzw. als Trägermaterial geeignete Derivate davon erstmalig zugänglich geworden.

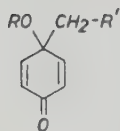
Formelübersicht.



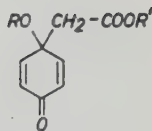
- Ia. $R = -CH-COOH$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad NH_2$
 b. $R = -COCOCH_3$
 c. $R = -COOH$
 d. $R = -C(OC_2H_5)_2$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad COOC_2H_5$



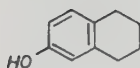
- IIa. $R = -COOH$
 b. $R = -COCOCH_3$



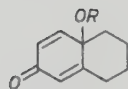
- IIIa. $R = -H$
 $\quad \quad \quad R' = -COCOCH_3$
 b. $R = -CH_3$
 $\quad \quad \quad R' = -C(OC_2H_5)_2$
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad COOC_2H_5$



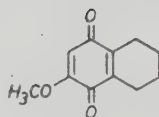
- IVa. $R = R' = -H$
 b. $R = -H$ $R' = -CH_3$
 c. $R = -H$ $R' = -C_2H_5$
 d. $R = -H$ $R' = t. But.$
 e. $R = -COCH_3$ $R' = -CH_3$
 f. $R = -COCH_3$ $R' = -C_2H_5$
 g. $R = -COCH_3$ $R' = t. But.$
 h. $R = -COC_6H_5$ $R' = t. But.$
 i. $R =$  $R' = t. But.$
 j. $R = -CH_3$ $R' = -H$
 k. $R = -COC_6H_5$ $R' = -H$
 l. $R = -CH_3$ $R' = -C_2H_5$



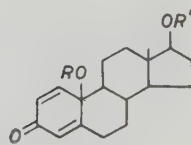
V



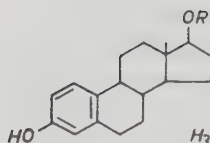
- VIa. $R = -H$
 b. $R = -COCH_3$
 c. $R = -CH_3$
 d. $R = -C_2H_5$
 e. $R = -C_4H_9$



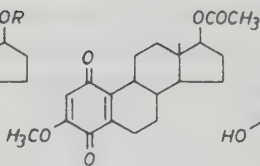
VII



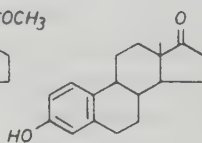
- VIIIa. $R = R' = H$
 b. $R = -H$ $R' = -COCH_3$
 c. $R = -OCH_3$ $R' = -COCH_3$



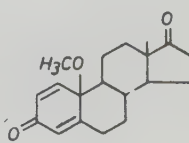
- IXa. $R = -H$
 b. $R = -COCH_3$



X



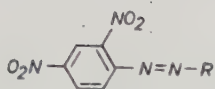
XI



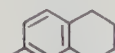
XII



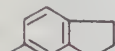
XIII



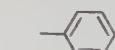
XIVa. R =



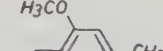
b. R =



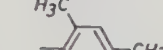
c. R =



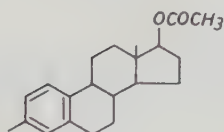
d. R =



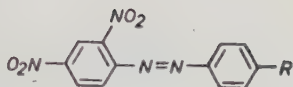
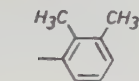
e. R =



f. R =



g. R =



XVa. R = -CH₃

b. R = -CH₂COOH

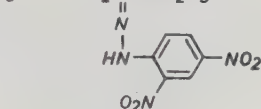
c. R = -CH₂COOCH₃

d. R = -CH₂COOC₂H₅

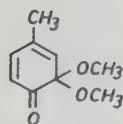
e. R = -CH₂COO t.Bu.

f. R = -CH₂C(OC₂H₅)₂

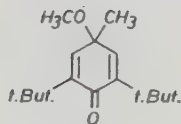
g. R = -CH₂CCOOC₂H₅



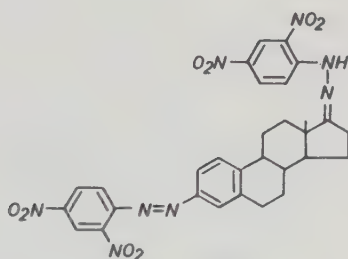
h. R = -CH₂COCOCH₃



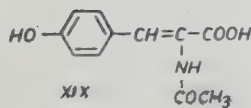
XVI



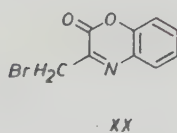
XVII



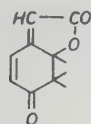
XVIII



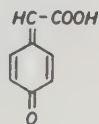
XIX



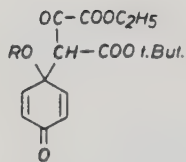
XX



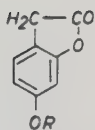
XXI



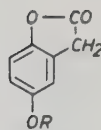
XXII



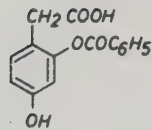
XXIII



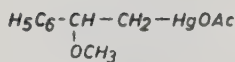
XXIVa. R = -H
b. R = -COCH₃



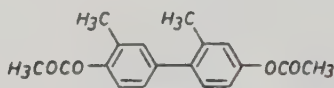
XXVa. R = -H
b. R = -COCH₃



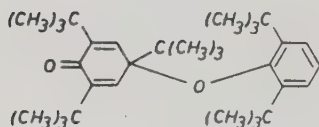
XXVI



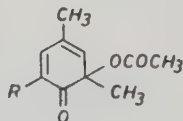
XXVII



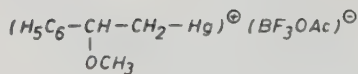
XXVIII



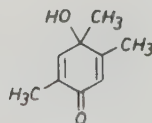
XXIX



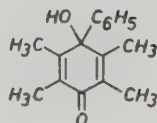
XXXa. R = -CH₃
b. R = -H



XXXI



XXXII



XXXIII

Literaturverzeichnis.

- 1) E.Bamberger, Ber.dtsch.chem.Ges. 33, 3600 (1900)
- 2) E.Bamberger, Liebigs Ann.Chem. 390, 131 (1912)
- 3) K.Auwers, Ber.dtsch.chem.Ges. 35, 443 (1902)
- 4) a. B.Witkop, S.Goodwin, Experientia (Basel), 8, 377 (1952)
b. B.Witkop, S.Goodwin, J.Amer.chem.Soc. 79, 179 (1957)
c. B.Witkop, Angew.Chem. 65, 466 (1953)
- 5) F.Wessely, G.Lauterbach-Keil, F.Sinwel, Mh.Chem. 81, 811 (1950) und spätere Arbeiten.
- 6) M.Wolkow, E.Baumann, Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 15, 277 (1891)
- 7) W.E.Knox, M.LeMay-Knox, Biochem.J. 49, 686 (1951)
- 8) L.Roka, G.König, H.Rübner, Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 313, 87 (1958)
- 9) B.N.La Du, V.G.Zannoni, J.biol.Chemistry, 217, 777 (1955)
R.G.Ravdin, D.I.Crandall, J.biol.Chemistry, 189, 137 (1951)
- 10) M.Uchida, S.Suzuki, K.Ichihara, J.Biochemistry (Tokio) 41, 41 (1954)
- 11) Zusammenfassung: Z.Stary in Flaschenträger/Lehnartz, Physiol. Chemie II/2a, S.279, Springer-Verlag 1956 sowie W.E.Knox in McElroy-Glass, Aminoacid Metabolism, Baltimore 1955, S. 836 ff.
- 12) E.Mayer, Dtsch.Arch.Klin.Med. 70, 442 (1901)
- 13) E.Friedmann, Beitr.chem.physiol.Pathol. 11, 304 (1908)
- 14) O.Neubauer, Dtsch.Arch.Klin.Med. 95, 211, (1909)
- 15) H.D.Dakin, J.biol.Chemistry, 8, 11 (1910)
- 16) H.D.Dakin, A.J.Wakeman, J.biol.Chemistry 2, 139 (1911)
- 17) K.Fromherz, L.Hermanns, Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 89, 113 (1914) und 91, 194 (1914)
- 18) J.Pirrung, L.Gottesman, D.I.Crandall, J.biol.Chemistry 229, 199 (1957)
- 19) E.Hecker, G.C.Müller, J.biol.Chemistry, 233, 991 (1958)
- 20) E.Hecker, Chemiker-Ztg. 82, 588 (1958)
E.Hecker, Angew.Chem. 71, 744 (1959)
E.Hecker, S.M.A.D.Zayed, Biochim.biophysica Acta (Amsterdam) 50, 607 (1961) und Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 325, 209 (1961)
- 21) R.Lattrell, Diplomarbeit, Universität München 1960
- 22) E.Hecker, Chem.Ber. 92, 1386 (1959)
- 23) A.Siegel, H.Keckels, Mh.Chem. 84, 910 (1953)
- 24) E.Bamberger, Ber.dtsch.Chem.Ges. 36, 2028 (1903)

- 25) E.Bamberger, L.Blangey, Liebigs Ann.Chem. 384, 272 (1911)
- 26) H.M.Crawford, M.McDonald, J.Amer.chem.Soc. 71, 2681 (1949)
H.M.Crawford, M.Lumpkin, M.McDonald, J.Amer.chem.Soc.
74, 4087 (1952)
- 27) a. F.Wessely, E.Schinz, Mh.Chem. 84, 425, 969 (1953)
b. A.Siegel, F.Antony, Mh.Chem. 86, 292 (1955)
- 28) E.Adler, J.Dahlem, G.Westin, Acta chem.scand. 14, 1580
(1960)
- 29) E.Hecker, Chem.Ber. 92, 3198 (1959)
- 30) E.Hecker, unveröffentlichte Versuche
- 31) R.Criegee, E.Büchner, Ber.dtsch.chem.Ges. 73, 563 (1940)
- 32) M.Finkelstein, Chem.Ber. 90, 2097 (1957)
- 33) H.-J.Kabbe, Dissertation Karlsruhe 1958
a. loc.cit. S.23 f.
- 34) W.Metlesics, E.Schinz, H.Vilcsek, F.Wessely, Mh.Chem.
88, 1069 (1957)
- 35) E.Wiberg, Die chemische Affinität, De-Gruyter-Verlag
Berlin, 1951, S.221 f.
- 36) M.Neeman, M.C.Casario, J.D.Roberts, W.S.Johnson, Tetra-
hedron 6, 36 (1959)
- 37) E.Bamberger, Ber.dtsch.chem.Ges. 40, 1906 (1907)
- 38) G.M.Coppinger, T.W.Campbell, J.Amer.chem.Soc. 75, 734
(1953)
- 39) E.Hecker, E.Walk, Chem.Ber. 93, 2928 (1960)
- 40) R.E.Bowman, W.D.Fordham, J.chem.Soc.(London), 1952, 3945
- 41) L.Benoiton, H.N.Rydan, J.E.Willet, Chem.and Ind. 33,
1060 (1960)
- 42) Org.Syntheses 34, 26
- 43) E.Vogel, H.Schinz, Helv.chim.Acta 33, 116 (1950)
- 44) E.Blekert, Habilitationsschrift, Universität München 1960
- 45) Th.Zincke, Ber.dtsch.chem.Ges. 62 A, 41 (1929)
- 46) K.Fries, E.Brandes, Liebigs Ann.Chem. 542, 48 (1939)
s.a. E.Adler, B.Stenemur, Chem.Ber. 89, 291 (1956)
- 47) W.Ried, A.Urschel, Chem.Ber. 91, 2459 (1958)
- 48) F.Wessely, W.Metlesics, Mh.Chem. 85, 637 (1954)
- 49) R.Criegee, Angew.Chem. 70, 173 (1958)
- 50) R.Criegee, L.Kraft, B.Rank, Liebigs Ann.Chem. 507, 159
(1953)
- 51) J.P.Cordner, K.H.Pausacker, J.chem.Soc.(London) 1953, 102
- 52) M.S.Kharasch, H.W.Friedländer, W.H.Urry, J.org.Chemistry,
16, 533 (1951)

- 53) G.W.K.Cavill, E.R.Cole, P.T.Gilham, D.J.McHugh, J.chem. Soc. (London) 1954, 2785
- 54) S.L.Cosgrove, W.A.Waters, J.chem.Soc.(London) 1951, 388
- 55) C.Walling, R.B.Hodgdon, J.Amer.chem.Soc. 80, 228 (1958)
- 56) K.Ley, E.Müller, R.Mayer, K.Scheffler, Chem.Ber. 91, 2670 (1958)
- 57) G.Nowoczek, Diplomarbeit, Universität München 1960
- 58) L.S.Levitt, J.org.Chemistry 20, 1297 (1955)
- 59) H.Hock, H.Kropf, Angew.Chem. 69, 313 (1957)
- 60) F.Wessely, F.Sinwel, Mh.Chem. 81, 1055 (1950)
- 61) F.Wessely, E.Zbiral, H.Sturm, Chem.Ber. 93, 2840 (1960)
- 62) R.Criegee, E.Höger, G.Huber, P.Kruck, F.Marktscheffel, H.Schellenberger, Liebigs Ann.Chem. 599, 81 (1956)
- 63) W.Metlesics, F.Wessely, H.Budzikiewicz, Tetrahedron, 6, 345 (1959)
- 64) R.L.Shriner, R.C.Fuson, The Systematic Identification of Organic Compounds, 4.Auflage, London, New York, S. 111
- 65) J.A.Saul, V.M.Trikojius, Biochem.J. 42, 80 (1948)
- 66) O.Folin, V.Ciocalteu, J.biol.Chemistry 73, 627 (1927)
- 67) E.Christensen, Z.anorg.allg.Chem. 27, 325 (1901)
- 68) Abbegg, Handbuch der anorg. Chemie, Band Co, S. 496
- 69) Org.Syntheses 31, 111
- 70) F.Kunckell, W.Scheven, Ber.dtsch.chem.Ges. 31, 172 (1898)
- 71) H.Flaschka, Mikrochemie, 39, 38 (1952)

Lebenslauf.

Am 27. November 1934 wurde ich in Kaiserslautern als Sohn des Schlossers Karl Lattrell und seiner Ehefrau Martha, geb. Becker, geboren.

Von 1941 bis 1945 besuchte ich die Grundschule und anschließend das Neusprachliche Gymnasium in Kaiserslautern, wo ich im Februar 1954 die Reifeprüfung ablegte.

Vom Sommersemester 1954 an studierte ich an der Universität München Chemie, legte dort im Juli 1956 die Diplomvorprüfung und im Juli 1958 die Hauptprüfung für Chemiker ab. Meine Diplom- und Doktorarbeit führte ich unter Leitung von Herrn Professor Dr. A. Butenandt im Max-Planck-Institut für Biochemie in München aus.

